

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Schürmann)

**Experimentelle vergleichende Untersuchungen
der Nerventransplantation mit autologen und
lyophilisierten homologen Nerven**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Wolfgang Scheinpflug
aus Beilngries

Mainz 1972

1973

AUS DER NEUROCHIRURGISCHEN KLINIK DER
JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT
(Direktor: Prof.Dr.med.Dr.h.c.K.Schürmann)

EXPERIMENTELLE VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
DER NERVENTRANSPLANTATION MIT AUTOLOGEN UND
LYOPHILISIERTEN HOMOLOGEN NERVEN.

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
WOLFGANG SCHEINPFLUG
aus Beilngries

Mainz 1972



Fachbereichsdekan: Prof.Dr.med. H.Laenderf
Referent : Prof.Dr.med. H.Samii
Korreferent : Prof.Dr.med.Dr.h.c. K.Schürmann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. September 1979

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I EINLEITUNG	1
II METHODIK	3
1. Die Versuchstiere und ihre Haltung	3
2. Die Ausführung der Operationen	3
3. Die Untersuchungsgruppen und die Trans- plantationsarten	4
4. Die klinischen Untersuchungen	6
5. Die elektromyographische Verlaufskontrolle	8
a) Die pathologische Spontanaktivität	8
b) Reinnervationspotentiale und motorische Einheiten	10
c) Elektroneurographische Untersuchungen	11
6. Die histologische Auswertung	12
a) Die Fixierung der Nerven	12
b) Die qualitative Auswertung	12
c) Die quantitative Auswertung	13
ca) Die Flächenbestimmung	13
cb) Die Bestimmung der Gesamtnerven- faserzahl	16
cc) Die Bestimmung des relativen Flächen- anteils des distalen Nervenquerschnitts	17
cd) Die Bestimmung der relativen Nerven- faserzahl des distalen Nervenquerschnitts	17
7. Diskussion der methodischen Fehlermöglichkeiten	17
a) Zur Ausführung der Operationen	17
b) Zu den klinischen Untersuchungsbefunden	18
c) Zur elektromyographischen Verlaufskontrolle	18
ca) Die pathologische Spontanaktivität	18
cb) Reinnervationspotentiale und motorische Einheiten	19

cc) Die Überleitungszeit	19
cd) Die Dauer des Muskelsummenpotentials	20
ce) Die Amplitude des Muskelsummenpotentials	21
d) Zur histologischen Auswertung	22
da) Die Konservierung und Einbettung der Nerven	22
db) Die Flächenmessung	23
dc) Die Nervenfaserzählung	25
8. Die statistische Auswertung	25
9. Abkürzungen im Text	26
 III UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	 27
1. Die klinischen Befunde	27
a) Der Dekubitus	27
b) Die Atrophie	27
c) Die Plantarflexion	28
Die statistische Auswertung der klinischen Ergebnisse	36
2. Die elektromyographischen Befunde	37
a) Der Verlauf der Spontanaktivität	37
b) Reinnervationspotentiale und motorische Einheiten	40
c) Die elektroneurographischen Befunde	40
ca) Die Überleitungszeiten	40
cb) Die Dauer des Muskelsummenpotentials	46
cc) Die Amplituden des Muskelsummenpotentials	50
d) Der Zusammenhang zwischen der Spontanaktivität und der Amplitude des Muskelsummenpotentials	55
3. Die histologischen Befunde	65
a) Die quantitative Auswertung	65
aa) Das autologe Transplantat	65
ab) Das homologe Transplantat	66
ac) Die End-zu-End-Naht	66

ad) Die einfache Durchtrennung ohne Naht	68
ae) Die Beziehung zwischen der Faszikel- fläche und der Nervenfasernzahl des distalen Querschnitts	68
af) Die Wertetabellen und die Diagramme der Nervenanzählung	70
ag) Der Zusammenhang zwischen der Nerven- fasernzahl und der Amplitude des Muskel- summenpotentials	79
ah) Der Zusammenhang zwischen der provo- zierbaren Willküraktivität und der Nervenfasernzahl	82
b) Die histologischen Befunde an den Längs- schnitten	84
ba) Die autologen Transplantate	84
baa) Zwei Monate alte Transplantate	84
bab) Drei Monate alte Transplantate	86
bac) Vier Monate alte Transplantate	87
bb) Die homologen Transplantate	88
bba) Zwei Monate alte Transplantate	88
bbb) Drei Monate alte Transplantate	90
bbc) Vier Monate alte Transplantate	92
bc) Die End-zu-End-Naht	92
bca) Zwei Monate alte Präparate	92
bcb) Drei Monate alte Präparate	94
bcc) Vier Monate alte Präparate	94
bd) Die einfache Durchtrennung ohne Nerven- naht	94
bda) bis bdd) Die Beschreibung einzelner Präparate	95

IV DISKUSSION DER ERGEBNISSE	97
1. Die klinischen Befunde	97
2. Die elektromyographischen Befunde	104
a) Die pathologische Spontanaktivität	104

b) Reinnervationspotentiale und motorische Einheiten	106
c) Die Überleitungszeiten	109
d) Die Dauer des Muskelsummenpotentials	113
e) Die Amplitude des Muskelsummenpotentials	116
3. Die histologischen Befunde	121
a) Die quantitative Auswertung	121
b) Die histologischen Befunde an den Längsschnitten	125
 V ZUSAMMENFASSUNG	 136
 VI LITERATURVERZEICHNIS	 138

I EINLEITUNG

Die traumatische Kontinuitätstrennung eines peripheren Nerven ist ein häufiges Ereignis.

KAESER (1962) berichtet, daß bei etwa 4,5 % der versorgungsbedürftigen Weichteilverletzungen derartige Nervenläsionen auftreten.

Die Durchtrennung eines peripheren Nerven führt zu einem sofortigen Funktionsausfall seiner Endorgane, insofern keine Mischinnervation vorliegt, und ruft sowohl degenerative als auch regenerative Veränderungen am proximalen und distalen Nervenstumpf hervor.

Die sofortige chirurgische Versorgung, das heißt die primäre Naht, ist nur auf wenige Ausnahmen beschränkt (SCHÄFER 1966).

Bei der sekundären chirurgischen Versorgung der durchtrennten Nerven müssen das kolbig aufgetriebene Neurom sowie fibrotisch verändertes Gewebe der Stümpfe ausreichend reseziert werden, um gesundes Nervengewebe zur Anastomose zu gewinnen (EDSHAGE 1966, 1968; SEDDON 1960, 1963, 1968; SCHÄFER 1964; SCHARIZER 1969).

Der dadurch entstehende Nervendefekt läßt sich nur durch die Mobilisation des Nerven oder durch eine entsprechende Gelenkstellung spannungslos durch End-zu-End-Naht überbrücken.

Nach BABCOCK (1927) gelingt dies beim N. radialis, N. ulnaris, N. medianus sowie N. ischiadicus im Ausmaß von 10 bis 15 cm. Die Langzeitbeobachtungen haben jedoch erwiesen, daß eine End-zu-End-Naht ohne Spannung bei größeren Nervendefekten durch Entlastungsstellung und Fixierung der betroffenen Extremitäten keine endgültige Lösung für eine

spannungslose Nerven-anastomose darstellt; denn die spätere Mobilisation macht die bereits eingetretene Regeneration durch die nun erneut zustande kommende Zugbelastung an der Nahtstelle zunichte.

Die experimentellen Untersuchungen von SAMII, SCHÜRMANN, WALLENBORN und SCHEINPFLUG (1972) haben eindeutig gezeigt, daß die Interposition von Nerven-transplantaten in jedem Fall bessere Ergebnisse zeigt als eine End-zu-End-Naht unter Spannung.

Die jüngeren Bestrebungen laufen darauf hinaus, die Gewebs-lücke durch die Interposition eines autologen oder eines besonders vorbehandelten homologen Nerven-transplantates zu schließen (MILLES 1969; DUCKER 1968, 1970; JACOBY et al. 1970, 1972; MARMOR 1966; SAMII 1971, 1972).

Ausführliche Untersuchungen erwiesen aber wiederholt die Überlegenheit des autologen Transplantates. Die Verwendbarkeit der homologen Nerven-transplantate war hauptsächlich durch die immunologische Abwehrreaktion eingeschränkt.

Neue Vorbehandlungsmethoden des körperfremden Gewebes scheinen dessen Antigenität weitgehend aufzuheben und eine umfassendere Verwendung zuzulassen (Fa. BRAUN, Melsungen), was die Diskussion um die Wahl des günstigsten Transplantates erneut belebt hat.

JACOBY und Mitarbeiter (1970, 1972) berichten über gute klinische Ergebnisse nach Anwendung des von Fa. BRAUN (Melsungen) entwickelten lyophilisierten, desantigenierten, desenzymatisierten homologen Nerven-transplantates.

Die Gleichwertigkeit beziehungsweise Überlegenheit dieser homologen Interponate gegenüber den autologen wurde bisher weder experimentell noch klinisch nachgewiesen.

Dies veranlaßte uns, eine vergleichende tierexperimentelle Untersuchung zwischen dem autologen und lyophilisierten homologen Nerven-transplantat vorzunehmen.

II METHODIK

1. Die Versuchstiere und ihre Haltung.

Die Versuche wurden an männlichen Bastardkaninchen aus der Labortierzucht E. STOCK (Gelnhausen) vorgenommen.

Die Tiere waren 9 bis 12 Monate alt und wogen im Mittel $2,53 \pm 0,15$ kp. Die Tierhaltung erfolgte in Einzelkäfigen mit einer Größe von 55 cm x 50 cm x 45 cm. Die Nahrung bestand aus Altromin-Trockenfutter, das in Futterspendern dargeboten wurde, und Wasser bis zu 500 ml täglich.

2. Die Ausführung der Operationen.

Die Tiere wurden mit Aether betäubt und die hinteren Extremitäten im Bereich des Ober- und Unterschenkels rasiert und anschließend jodiert. Die Operationen erfolgten unter Beachtung der Sterilität.

Wir legten am Oberschenkel einen Hautschnitt von etwa 5 cm Länge und suchten die Gluteusfurche auf. Die Muskulatur wurde an dieser Stelle stumpf gespalten und der Nervus ischiadicus in einer Länge von 3 - 4 cm dargestellt. Das weitere operative Vorgehen geschah unter dem Operationsmikroskop der Fa. ZEISS. Das verwandte Objektiv hatte eine Brennweite von 300 mm, und der Vergrößerungswechsler wurde in den Stellungen 6, 10 und 16 benutzt.

Das den Nerv bedeckende Bindegewebe wurde mit Hilfe mikrochirurgischer Instrumente abpräpariert und der Nerv im Bereich der vorgesehenen Durchtrennung von seinem Verschiebegewebe unter Belassung der radiär verlaufenden Aa. nutritiae nervorum (LANG 1962) befreit.

Die Nervendurchtrennung erfolgte mit Hilfe einer gebogenen mikrochirurgischen Schere 3 - 4 cm peripher des Austritts aus den Foramina intervertebralia und etwa 2 - 3 cm proximal der Aufteilung des Nervus ischiadicus in seine drei Hauptfaszikel.

Nach Entfernung des Epineuriums am proximalen und distalen Nervenstumpf stellten wir die einzelnen Faszikel beziehungsweise Faszikelgruppen dar. Die durch den endoneuralen Druck hervorquellenden Axone wurden kurz vor der Naht reseziert. Wir führten die End-zu-End-Naht beziehungsweise die Interposition des autologen oder lyophilisierten homologen Transplantates mittels einzelner perineuraler Nähte mit atraumatischen Nadeln (Nahtmaterial: Ethicon 10-0; 25 µ Fadendurchmesser) durch.

Diese Nahttechnik trägt die Bezeichnung "perineurale interfasciculäre Naht" (BERGER; MILLESI 1968, 1969; SAMII 1971).

Der Verschluß der Operationswunde erfolgte durch eine Fasziennaht mit Ethicon 5-0 und eine Hautnaht mit Ethicon 1-0. Auf die Wunde wurde äußerlich Antibiotikapuder aufgetragen, und die Naht steril abgedeckt.

Die operierten Extremitäten wurden nicht ruhiggestellt.

3. Die Untersuchungsgruppen und die Transplantationsarten.

a) Die gesunde Kontrollgruppe.

Diese bestand aus 29 N. ischiadici, die elektromyographisch untersucht wurden (Klinik und Histologie siehe später).

b) Einfache Durchtrennung (DT) ohne Naht.

Dieser Gruppe gehörten 4 Kaninchen an, denen beidseits der N. ischiadicus durchtrennt und ungenäht im Situs belassen wurde.

c) Durchtrennung mit einfacher Naht (EN).

Bei 26 Tieren wurde der linke N. ischiadicus durchtrennt und in der beschriebenen Weise zusammengenäht.

d) Durchtrennung mit Interposition eines 5 mm langen homologen Transplantates (5H).

Diese desantigenierten und lyophilisierten homologen Nerven wurden von der Firma BRAUN in Melsungen bezogen. Die Herstellung der Nervenpräparate geschah laut brieflicher Mitteilung wie folgt:

"Die unsteril entnommenen homologen Präparate werden in der Klinik in Aufbewahrungsgefäße gelegt, die eine konzentrierte Salzlösung enthalten, um autolytische Vorgänge zu verhindern. Die so konservierten Präparate werden bei uns gründlich gespült, zweimal mit einer H_2O_2 -Lösung behandelt und anschließend in destilliertem Wasser gereinigt. Danach erfolgt die Gefriertrocknung in einem handelsüblichen Lyophilisator.

Die Präparate werden anschließend verpackt und mit 2,5 Mrad in einer Kobalt-60-Quelle bestrahlt."

Wir entnahmen die homologen Transplantate kurz vor ihrer Verwendung der sterilen Verpackung und erweichten sie etwa 15 Minuten in Ringerlösung.

Da die Nervendurchmesser häufig kleiner als die der Versuchstiere waren, wurden in diesen Fällen zwei homologe Transplantate verwandt.

e) Einfache Durchtrennung mit Interposition eines autologen Transplantates.

Bei den 27 Tieren dieser Gruppe wurde der N. ischiadicus der linken Extremität freigelegt, ein 5 mm langes Nervenstück reseziert und nach Durchtrennung des kontralateralen N. ischiadicus dort interponiert.

Wir entnahmen jeweils einem Teil der Tiere nach der neunten, zwölften und siebzehnten Woche den N. ischiadicus zur histologischen Untersuchung.

Die Anzahl der untersuchten Tiere bis zu den genannten Zeitpunkten ist folgender Tabelle zu entnehmen:

Wochen	9	12	17
5A	27	17	8
5H	26	15	6
EN	26	15	6
DT	8	6	0

4. Die klinischen Untersuchungen.

Alle Tiere wurden wöchentlich einmal untersucht, wobei dem Untersucher nicht bekannt war, welcher Gruppe das jeweilige Tier angehörte (Blindversuch).

Es wurden folgende Kriterien beurteilt:

a) Der Dekubitus.

Der N. ischiadicus enthält neben der Gruppe der großen A-Fasern auch Fasern der Gruppe C. Diese Nervenfasern dienen zusammen mit den postganglionären parasympatischen Nerven der Steuerung vegetativer Funktionen in der Peripherie. Nach der Läsion dieser Nerven kommt es infolge der lokalen peripheren Durchblutungsstörungen und der Denervation der Nervi arrectores pilorum an besonders beanspruchten Hautbezirken zu einem Haarausfall und der Ausbildung von Dekubitalulcera.

Zur Beurteilung der Dekubitalulcera legen wir folgende Stärkegrade fest:

schwach: Haarausfall mit oder ohne leichter oberflächlicher Schädigung der Haut.

leicht: Ein blutiges Dekubitalgeschwür bis zu 2 cm² Größe.

mittel: Wie oben, nur 2-5 cm² groß.

stark: Wie oben, nur größer als 5 cm².

b) Die Atrophie.

Nach der Denervation eines Muskels verliert die einzelne Muskelfaser Sarkoplasma und erfährt eine Reduktion der granulären und vakuoligen Zellstrukturen. Gleichzeitig kommt es zu einer Tonusabnahme im fibrillär-kontraktilen System.

Bleibt die Reinnervation endgültig aus, so erfolgt ein irreversibler bindegewebiger Umbau mit fibrotischer Induration.

Die Veränderungen am Muskel nach einer frischen Denervation äußern sich in einer Volumenabnahme und im Konsistenzwechsel. Es wurde nach dem subjektiven Eindruck eine Einordnung in jeweils eine der vier Atrophiestufen vorgenommen.

Diese sind folgendermaßen benannt:

- Geringe Atrophie
- Mäßige Atrophie
- Mittelstarke Atrophie
- Starke Atrophie

c) Die Plantarflexion.

Wird das Kaninchen am Schwanz gehalten und emporgehoben, so erfolgt als Flucht- oder Abwehrbewegung eine Streckung

der hinteren Extremitäten. Die Stärke dieser Plantarflexion wurde dem subjektiven Eindruck nach bestimmt und der Kräfteskala nach SEDDON zugeordnet. Diese Einteilung wird vom British Medical Research Council zur Beurteilung von Läsionen motorischer Nerven empfohlen.

- 0 = Keine Muskelaktivität
- 1 = Sichtbare Kontraktion ohne Bewegungseffekt
- 2 = Bewegungsmöglichkeit unter Ausschaltung der
Schwerkraft des abhängigen Gliedabschnittes
- 3 = Bewegungsmöglichkeit gegen die Schwerkraft
- 4 = Bewegungsmöglichkeit gegen mäßigen Widerstand
- 5 = Normale Kraft

5. Die elektromyographische Verlaufskontrolle.

Die Untersuchungen erfolgten mit einem Elektromyographen der Firma Dr. TÖNNIES.

Zur Ableitung wurde eine konzentrische Nadelelektrode (DISA Nr.: 9013KO593) an der Stelle des größten Muskelumfangs des M. triceps eingestochen.

Die Versuchstiere waren während der Untersuchung in einem speziell dafür geschaffenen Gestell ohne Narkose so fixiert, daß sie ihre hinteren Extremitäten nicht bewegen konnten. Die Ableitungen wurden alle 3 Wochen vorgenommen; bei 10 Tieren einer jeden Gruppe erfolgte die Untersuchung bis zum Ende des zweiten Monats wöchentlich.

a) Die pathologische Spontanaktivität.

Die Spontanaktivität umfaßt das Fibrillieren, Denervationspotentiale und pseudomyotone Schauer.

Wir beschränkten uns auf die Beurteilung des Fibrillierens, da die Denervationspotentiale und pseudomyotone

Schauer zwar spezifische Denervationsmerkmale sind, aber mehr einen Zufallsbefund darstellen und keinerlei prognostische Aussagen zulassen.

Fibrillationspotentiale stellen spontane rhythmische Entladungen einzelner Muskelfasern dar (DENNY-BROWN und PENNYBACKER 1938; BUCHTHAL 1960, 1961, 1968; DOBBELSTEIN 1962; THOMAS 1961; STRUPPLER 1962, 1969; STEINBRECHER 1962, 1965).

Die Endplattenregion der Muskelfaser wird als Ausgangspunkt der Fibrillationspotentiale angesehen (BUCHTHAL 1961). Die Potentiale haben eine Dauer von etwa einer Millisekunde und Amplituden von 50 bis 200 Mikrovolt. Die Ursache der Spontanpotentiale ist eine nach der Denervation eintretende Änderung des Ruhemembranpotentials. Dieses sinkt infolge der verminderten Kaliumpermeabilität ab. Es folgt eine postexcitatorische Hyperpolarisationsphase, an die sich eine erneute Depolarisation anschließt. Es kommt somit zum Auftreten repetativer Entladungen (LÜLLMANN 1960).

Die Fibrillationspotentiale treten schon zwei bis fünf Tage nach einer Läsion des Nerven in dem von ihm innervierten Muskel auf. Theoretisch genügt schon die Leitungsunterbrechung in einer einzigen Nervenfasern, um einzelne Spontanaktivitäten entstehen zu lassen (DOBBELSTEIN 1962). Die Fibrillationspotentiale bleiben solange bestehen, bis entweder eine Reinnervation eintritt oder der Muskel nach Jahren fibrotisch wird (PARRY 1961).

Wir unterteilten das Ausmaß der pathologischen Spontanaktivität nach folgenden Kriterien:

0 = Keine Spontanaktivität.

1 = Wenige Fibrillations- und Denervationspotentiale bis einige Sekunden nach dem Einstich der konzentrischen Nadelelektrode.

- 2 = Weniger dichtes Fibrillieren und Denervations-
potentiale bis zu 20 Sekunden nach Nadeleinstich.
- 3 = Dichtes Fibrillieren und Denervationspotentiale
länger als 20 Sekunden nach Nadeleinstich.

b) Reinnervationspotentiale und motorische Einheiten.

Erreicht der regenerierende motorische Nerv denervierte Muskelfasern, so erfolgt eine sogenannte "terminale Aussprossung", die zur Vergrößerung des Territoriums der motorischen Einheit führt (BUCHTHAL 1961).

Ist die Leitfähigkeit des Axons nach der Ausbildung von Myelinlamellen und der Entwicklung der motorischen Endplatten wiederhergestellt, so treten als Zeichen der erfolgten Reinnervation zuerst unregelmäßige zweiphasige Potentiale mit höheren Amplituden auf (WATKINS 1942). Im Verlauf der weiteren Markscheidenreifung und terminalen Aussprossung verändert sich das Bild der motorischen Einheit im Elektromyogramm ständig. Dies beruht auf mehreren Faktoren, von denen die zunehmende Dichte der reinnervierten Muskelfasern und die räumliche Ausdehnung der Endplattenzone der motorischen Einheit die wichtigsten sind (BUCHTHAL 1961; DOBBELSTEIN 1962; STEINBRECHER 1962, 1965).

Die Unterschiede an den motorischen Einheiten gesunder und reinnervierter Muskeln sind noch nach Jahren festzustellen. Sie äußern sich in Amplitudendifferenzen und in der Dauer der Potentiale in der Weise, daß die Reinnervationspotentiale kleinere und polyphasische Spikes von längerer Dauer gegenüber den mehreren hundert Millivolt großen und kürzeren Potentialen motorischer Einheiten zeigen (BUCHTHAL 1961; HOPF 1963; GOLSETH und FIZZEL 1947; SPUNDA 1969).

Die bei unseren Versuchen auftretenden Reinnervationspotentiale wurden, soweit dies möglich war, zusammen mit einer Eichamplitude und einer Zeiteichung gefilmt und auf dem Oszillographenschirm vermessen.

c) Elektroneurographische Untersuchungen (HODES 1948).

Die Elektroneurographie dient der Beurteilung von Nervenläsionen anhand elektrophysiologischer Merkmale eines Muskels nach Nervenreizung mit supramaximalen Reizimpulsen. Es wurden folgende Werte bestimmt:

ca) Die Überleitungszeit.

Die Reizung erfolgte bipolar mit supramaximalen Rechteckimpulsen mit einer Dauer von 0,1 bis 0,2 msec. in der Höhe zwischen Trochanter major und Tuber ischiadicum. Die Zeit vom Reizeinbruch bis zur Deflektion des Muskelpotentials von der Nulllinie wurde am Bildschirm abgelesen. Reiz- und Ableitstelle lagen 11 cm auseinander.

cb) Die Dauer des Muskelsummenpotentials.

Die Reizantwort nach supramaximaler Nervenreizung stellt die Aufzeichnung aller aktivierter motorischer Einheiten im direkten Ableitgebiet der Elektrode sowie der superponierten volumengeleiteten Aktionspotentiale weiter entfernt liegender Einheiten dar (BUCHTHAL 1961).

Die Dauer des Potentials ist im wesentlichen von der Zahl der motorischen Einheiten und der räumlichen und zeitlichen Dispersion der Erregungsleitung und der neuromuskulären Überleitung abhängig.

Die Zeitmessung erfolgte wie oben beschrieben vom Beginn bis zum Ende der Deflektion.

cc) Die Amplitude des Muskelsummenpotentials.

Die Aktivierung sämtlicher motorischer Einheiten führt zu beachtlichen Potentialschwankungen, wobei

deren Amplitude vereinfacht der Anzahl der aktivierten motorischen Einheiten entspricht (HODES 1948; HOPF 1962; ESSLEN und MAGUN 1958; BROWN und MATTHEWS 1959). Das Ausmessen der Amplituden erfolgte am Oszillographen.

6. Die histologische Auswertung.

Die histologischen Präparate wurden qualitativ und quantitativ ausgewertet.

a) Die Fixierung der Nerven.

Die Nerven wurden dem narkotisierten Tier entnommen, das anschließend durch eine Überdosis an Narkosemittel getötet wurde. Die Nerven wurden zur Vermeidung einer Schrumpfung in ihrer natürlichen Länge auf einem Holzstab befestigt und das proximale Ende markiert.

Die Fixierung verlief in zwei Stufen:

- 1) Die aufgespannten Nerven wurden für eine Stunde in 3,9 %igem Glutaraldehyd, das mit einem isoosmolaren und auf den pH von 7,4 eingestellten Puffer nach Sørensen versetzt war, aufbewahrt.
- 2) Bis zu ihrer histologischen Aufarbeitung wurden die Nerven dann in 10 %igem neutralisiertem Formol bei etwa 4° C gelagert.

b) Die qualitative Auswertung.

Etwa 5 mm proximal und distal der Nahtstelle beziehungsweise des Transplantates wurde der Nerv durchtrennt und zur weiteren histologischen Aufarbeitung über Nacht gewässert. Nach der Einbettung in Paraffin wurden 5 μ bis 7 μ dicke Längsschnitte angefertigt und diese mit Hämatoxylin-Eosin und mit der Technik nach GOLDNER gefärbt.

Die Neurofibrillendarstellung erfolgte durch die Versilberungstechnik nach BODIAN, der Nachweis der Markscheiden nach der Methode von KLÜVER-BARRERA.

c) Die quantitative Auswertung.

Von dem restlichen proximalen und distalen Stumpf (siehe unter b) wurden weitere 5 mm Gewebe entnommen und über Nacht gewässert. Anschließend wurden sie 4 bis 4,5 Stunden in 1 %iger OsO_4 -Lösung aufbewahrt und nochmals über Nacht gewässert. Die Nervenstücke wurden dann zur Herstellung von 4μ - 6μ dicken Querschnitten in Paraffin eingebettet.

Es wurde bestimmt:

die Einzel- und Gesamtfaszikelfläche des proximalen und distalen Querschnitts

die hochgerechnete Gesamtnervenfaserzahl markhaltiger Fasern des proximalen und distalen Querschnitts

der prozentuale Flächenanteil des distalen Querschnitts gemessen an der Fläche des proximalen Querschnitts

der prozentuale Faseranteil des distalen Querschnitts gemessen an der proximalen Faserzahl

ca) Die Flächenbestimmung.

Die Flächenmessung wurde mit einem Gerät zur optischen Bilddatenerfassung, dem CLASSIMAT der Firma LEITZ, durchgeführt. Die zitierten Geräteeigenschaften und die technischen Daten sind den Leitz-Mitteilungen entnommen.

Das Meßprinzip besteht darin, daß ein vorgegebenes Bild in ein Raster von meßbaren Bildpunkten zerlegt

wird. Die Auflösungsgenauigkeit wird im wesentlichen von der Rasterdichte und der Bildstruktur bestimmt. Der CLASSIMAT verfügt über eine Bandbreite von etwa 590 auswertbaren Zeilen bei einer Bandbreite von 5,0 MHz. Die Größe des einzelnen Flächenelements beträgt $1,54 \times 10^{-6} d$ (d = die Diagonale des Monitorbildes). Da auf jedes Flächenelement zwei Impulse, die durch einen Oszillator von 10,0 MHz vorgegeben werden, entfallen, besteht die gesamte ausmeßbare Fläche aus etwa 616 000 Rasterpunkten.

Somit ist sichergestellt, daß auch benachbarte Meßpunkte gleicher Qualität gezählt werden können. Die Flächenmessung erfolgt dadurch, daß ein Zähler alle Impulse von Meßpunkten mit gleicher Qualität addiert (als Qualitätsmerkmal dienen in diesem Fall festlegbare Grauwerte) und sie zu der Impulszahl einer vorgegebenen Eichfläche in Beziehung setzt. Multipliziert man den errechneten relativen Flächenanteil mit einem Eichfaktor, so erhält man den absoluten Flächenwert in μm^2 .

Die prozentuale Partikelfläche (a_p) berechnet sich wie folgt:

$$a_p (\%) = \frac{T_p}{T_m} 100 \%$$

T_p = Partikelzahl der Meßfläche

T_m = Partikelzahl der Maskenfläche (Eichfläche)

Der absolute Flächenwert stellt das Produkt aus dem Verhältnis der beiden Rasterpunktzahlen und dem Absolutwert des Meßfeldes beziehungsweise der vorgegebenen Maskenfläche dar:

$$A_p(\mu m^2) = T_p \Delta A(\mu m^2) = T_p \frac{A_M}{T_M} (\mu m^2) = \frac{T_p}{T_M} A_M(\mu m^2)$$

T_p = Rasterpunktzahl der Partikelfläche

T_M = Rasterpunktzahl des gesamten eingestellten Meßfeldes (Maskenfeld)

A_p = Absoluter Flächenwert in μm^2

A_M = Flächenwert der Maskenfläche (Eichfläche) in μm^2

Die Größe des Eichfeldes wird mit einem Objektmikrometer ausgemessen.

Eigene Eichwerte:

Es wurden Eichungen bei verschiedenen Vergrößerungen vorgenommen. Diese Notwendigkeit ergab sich aus den unterschiedlichen Faszikelgrößen und dem damit verbundenen Flächenfehler (weiteres siehe bei der Fehlerdiskussion).

Vergrößerung des Objektivs: 4-fach

Eichfaktor: 5,9040

Vergrößerung des Objektivs: 10-fach

Eichfaktor: 0,93281

Vergrößerung des Objektivs: 25-fach

Eichfaktor: 0,151250

cb) Die Bestimmung der Gesamtnervenfaserzahl.

Von den in ihrer Größe bestimmten Faszikelquerschnitten wurden 25 % (+ 5 % ; - 2 %) der Fläche nach markhaltigen Nervenfasern ausgezählt. Die Auszählung erfolgte mit Hilfe eines Netzmikrometers bei 500-facher Vergrößerung.

Zur Vermeidung subjektiver Einflüsse bei der Auswahl der auszuzählenden Felder wurden diese durch die Trefferpunkte eines Integrationsokulars bestimmt.

Die Fläche eines Zählfeldes betrug $0,0332 \text{ mm}^2$.

Die Nerven in dem dem Beobachter zugekehrten Randstreifen und an dem rechten Rand eines Faszikels sind bei diesem Stichprobenverfahren statistisch nur unvollständig erfaßbar. Der Stichprobenfehler ist trotzdem vernachlässigbar klein, weil die Nerven-dichte in den Faszikeln sehr homogen war, und eine Untersuchung der intraindividuellen Nervendichten nicht beabsichtigt wurde.

Die Berechnung der Gesamtnervenfaserzahl:

- 1) die Teilsummen der Zählquadrate wurden addiert (S_{Qn})
- 2) die durchschnittliche Nervenfaserdichte in den Zählquadraten ergibt sich aus dem Quotienten

$$\frac{S_{Qn}}{n \times 0,0332}$$

- 3) die Gesamtnervenfaserzahl (S_{Nf}) errechnet sich aus dem Produkt der durchschnittlichen Nervenfaserdichte und der Fläche des Nervenquerschnitts (F_G):

$$S_{Nf} = \frac{S_{Qn} \times F_G}{n \times 0,0332}$$

n = Anzahl der ausgezählten Felder

Q = Zählquadrat

cc) Die Bestimmung des relativen Flächenanteils des distalen Nervenquerschnitts.

Die Fläche des proximalen Nervenquerschnitts wurde 100 % gleichgesetzt und der distale relative Flächenanteil wie folgt berechnet:

$$F_p (\%) = \frac{F_{\text{dist}}}{F_{\text{prox}}} 100 \%$$

cd) Die Bestimmung der relativen Nervenfaserzahl des distalen Nervenquerschnitts.

Die Nervenfaserzahl des proximalen Nervenquerschnitts wurde 100 % gleichgesetzt und der distale relative Nervenfaseranteil wie folgt errechnet:

$$Nf_p (\%) = \frac{Nf_{\text{dist}}}{Nf_{\text{prox}}} 100 \%$$

7. Diskussion der methodischen Fehlermöglichkeiten.

a) Zur Ausführung der Operationen.

Ein Vergleich verschiedener Transplantate ist - streng genommen - nur statthaft, wenn die Operationen so ausgeführt werden, daß alle Transplantate gleichermaßen kongruent zu den proximalen und distalen Faszikelflächen sind. Nur dann kann man eine Regeneration ohne eine extrafaszikuläre Pseudofaszikelbildung erwarten.

Das autologe Präparat und die einfache Nervennaht erfüllen die oben angeführte Voraussetzung weitgehend.

Das homologe Transplantat stellt den Operateur vor die schwierige Aufgabe, ungleiche Querschnitte möglichst deckungsgleich zu vereinigen. Dieses Vorhaben wird erschwert, weil durch die Vorbehandlung die Reißfestigkeit der Nervenhüllen vermindert wird. Außerdem ist es nicht

möglich, das Transplantat in seine einzelnen Faszikel zu zerlegen und eine echte faszikuläre Naht durchzuführen.

Wir versuchten die Schwierigkeiten zu umgehen, indem wir gegebenenfalls die Deckungsgleichheit der Nerventümpfe durch zwei interponierte homologe Transplantate zu erreichen suchten.

b) Zu den klinischen Untersuchungsbefunden.

Für die klinischen Untersuchungen, mit Ausnahme der Dekubitalulcera, gilt, daß der Beurteilung subjektive Eindrücke zugrunde liegen, die zwar dem Vergleich der Untersuchungsgruppen dienen können, aber nur mit Einschränkungen den in der Literatur zitierten Ergebnissen gegenübergestellt werden dürfen.

Der Beurteilung der trophischen Dekubitalulcera liegt zwar eine verwendbare objektive Methode zugrunde, doch ist auch dieser Aussage eine Einschränkung aufzuerlegen. GUTMANN und Mitarbeiter (1942) beschreiben, daß trophische Ulcera bei Kaninchen nicht auftreten, wenn die Pars suralis nervi ischiadici unverletzt bleibt.

Folglich ist jede diesbezügliche Aussage nur auf die erfolgende oder ausbleibende Reinnervation des Nervus suralis zu beziehen.

c) Zur elektromyographischen Verlaufskontrolle.

ca) Die pathologische Spontanaktivität.

Das Fibrillieren ist ein spezifisches Denervationskriterium. Es kann aber auch nach Applikation von Parasympathomimetika (z.B. Prostigmin) und durch verschiedene physikalische Reize provoziert werden. STRUPPLER (1962) und P.K. THOMAS (1961) weisen darauf hin, daß der mechanische Reiz der eingestochenen Elektrode kurzzeitig Fibrillationspotentiale hervorrufen kann. Diese Spontanentladungen treten auch am

denervierten Muskel im Stadium der Reinnervation auf. Sie werden als "Einstichaktivität" bezeichnet.

Es ist jedoch gleichermaßen möglich, eine vorhandene Spontanaktivität zu unterdrücken.

P.K. THOMAS (1961) beschreibt, daß selbst nach vollständiger Denervation etwa 20 % der Muskelfasern kein Fibrillieren zeigen. Die Untersuchungen von JASPER (1946, 1949) ergeben, daß ein ischaemischer Leitungsblock keine Spontanaktivität hervorruft, wohl aber eine Ischaemie des Muskels oder dessen Abkühlung vorhandenes Fibrillieren verringern oder ganz aufheben können.

Wir meinen, daß trotz der Befunde von P.K. THOMAS das Ausmaß und die Feststellung der Spontanaktivität wertvolle Meßwerte darstellen, da wir mit der Elektrode den M. triceps surae an der Stelle seines größten Umfangs durchbohrten und die dabei gefundene stärkste Spontanaktivität beurteilten. Eine unbeabsichtigte Verringerung der Spontanaktivität (siehe JASPER) durch die Fixierung der Tiere kann ausgeschlossen werden.

cb) Reinnervationspotentiale und motorische Einheiten. Motorische Einheiten lassen sich nach willkürlicher Innervation eines Muskels ableiten. Verständlicherweise ist bei Tieren diesen Befunden nicht die Bedeutung wie bei der Beurteilung menschlicher Elektromyogramme beizumessen, da sich die tierische Willkürmotorik nicht beeinflussen läßt.

cc) Die Überleitungszeit.

Wir verzichteten auf die Bestimmung der direkten Erregungsleitungsgeschwindigkeit, da die Entfernungsmessungen bei den vorgegebenen kleinen Meßstrecken eine zu große Meßungenauigkeit herbeigeführt hätten. Unter den sonstigen, die Überleitungszeit beeinflussenden Faktoren ist die Temperatur die größte Variable.

GASSEL (1964) stellt jedoch fest, daß beim üblichen Ableitungsverfahren die Temperaturschwankungen mit nur einem ganz geringen Anteil an den Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit beteiligt sind. Unter gleichen Versuchsbedingungen ist die Nervenleitgeschwindigkeit als Funktion des Axondurchmessers und der Dicke der Myelinscheide aufzufassen (HURSH 1939).

GASSEL (1964) und FERNAND und YOUNG (1951; zit. nach GASSEL; die betreffende Veröffentlichung konnte nicht bezogen werden) fanden keinen Unterschied in der Nervenleitgeschwindigkeit der die Wadenbeinmuskeln versorgenden Nerven, noch stellten sie Unterschiede im Nervenfaserdurchmesser fest. HAY (1901; zit. nach GASSEL) berichtet demgegenüber über unterschiedliche Nervenfaserdurchmesser der den M. soleus und den M. gastrocnemius versorgenden Nerven beim Kaninchen. Diese Fehlerquelle tritt aber bei unseren Messungen in den Hintergrund, weil es sich um regenerierende Nervenfasern handelt. Bei diesen liegen andere und wegen der gleichen Regenerationsdauer ähnliche Faserdurchmesser vor.

cd) Die Dauer des Muskelsummenpotentials.

Wir führten die elektroneurographischen Untersuchungen mit einer konzentrischen Nadelelektrode durch. Diese zeichnet sich gegenüber der sonst verwendeten Oberflächenlektrode durch ihre Empfindlichkeit gegenüber kleinen Potentialen aus (HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ 1968). Ein weiterer Vorteil ist, daß volumengeleitete Potentiale anderer mitterregter Muskelgruppen nicht aufgezeichnet werden (HOPF 1962). HOPF weist aber darauf hin, daß man mit der Nadelelektrode nur die Potentiale des umliegenden Muskelgewebes abgreift und nicht mit Sicherheit die stets früheste Muskelantwort erhält. Liegt die Elektroden-

spitze von der Endplattenzone weit entfernt, so wird durch die langsame Fortleitung der Depolarisation entlang der Muskelmembran eine langsamere Nervenleitungsgeschwindigkeit beziehungsweise eine längere Reizantwort vorgetäuscht (siehe unter ce).

ce) Die Amplitude des Muskelsummenpotentials.

Die Ableitung der Amplitude erfolgt üblicherweise mit einer Oberflächen-elektrode. Ihre Anwendung setzt aber eine gut leitende Kontaktfläche mit geringem kapazitivem Widerstand voraus. Diese Verhältnisse liegen beim Kaninchen nicht vor. Die Behaarung und die Dicke des Fells lassen nur eine ungenaue Registrierung größerer Potentiale zu. Der Reinnervationsbeginn ließe sich somit nicht sicher feststellen.

Die Ausmaße des M. triceps surae beim Kaninchen gestatten die Anwendung der konzentrischen Nadelelektrode und bieten die Gewähr für verlässliche Meßwerte mit Stichprobencharakter:

der innere Leiter der konzentrischen Elektrode berührt etwa fünf bis zehn Muskelfasern und registriert die Potentiale von etwa fünfzig weiteren Fasern bis zu einem Abstand von 0,5 mm von der Elektrode (BUCHTHAL 1961).

Eine motorische Einheit umfaßt etwa 500 bis 2000 Muskelfasern. Die Fasern breiten sich in den Extremitätenmuskeln in einem Querschnitt von 7 bis 11 mm aus (BUCHTHAL 1961). Legt man diese Werte zugrunde, so wird mit der Nadelelektrode ein Gebiet mit einer Ausdehnung von etwa 1 mm erfaßt. Die abgeleitete Amplitude ist somit das Potential sich überlappender motorischer Einheiten. Mit der koaxialen Elektrode werden zwar nicht alle motorischen Einheiten erfaßt, aber sie stellt bei der geringen Dicke des Muskels von etwa einem Zentimeter eine ausreichend umfassende Stichprobe

dar. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß im reinnervierten Muskel die motorischen Einheiten größer sind, und deshalb die Elektrode mehr Einheiten erfaßt als im gesunden Muskel.

Die gemessenen Amplituden sind nicht als Reinnervationserfolg des gesamten N. ischiadicus zu bewerten. GUTMANN, GUTTMANN, MEDAWAR und YOUNG (1942) berichten, daß der Ischiasnerv des Kaninchens sich unterhalb der Gluteusfurche (das Operationsgebiet liegt distal davon) in seine drei Faszikel aufspaltet, und es zu keinem interfaszikulären Faseraustausch mehr kommt. Setzt man die exakte Adaptation einander entsprechender Faszikel voraus (siehe unter 7.a), so bedeutet dies einschränkend, daß die Amplitude das Reinnervationsergebnis der Pars tibialis nervi ischiadici repräsentiert. Andererseits kann bei etwa gleichen Nervenzahlen zweier Nervenquerschnitte bei stark unterschiedlichen Amplituden auf eine heteromorphe Neurotisation geschlossen werden.

Wir beobachteten bei der Elektroneurographie gelegentlich verspätet auftretende und kleinere Amplituden. Sie sind als "back-responses" im Sinne eines durch die Nervenreizung ausgelösten Eigenreflexes zu deuten (CORBAT 1961). Sie wurden bei den Messungen nicht berücksichtigt.

d) Zur histologischen Auswertung.

da) Die Konservierung und Einbettung der Nerven.

In der zitierten Literatur fanden sich keine Angaben über Veränderungen am Nerven durch gepuffertes Glutaraldehyd. Der Einfluß von OsO_4 ist demgegenüber bekannt.

HURSH (1939) zufolge bedingt die Fixation in 1 %igem OsO_4 einen durchschnittlichen Zuwachs im Querschnitt von $2,2 \pm 0,5$ %.

Die fixierte Nervenfasern schrumpft durchschnittlich $10,1 \pm 0,16$ %, wobei keine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Schrumpfung und unterschiedlichen Faserngrößen vorliegt. HURSH gibt die Abnahme des Faszikeldurchmessers des frischen Nerven bei der Dehydratation (zur Vorbereitung der Paraffineinbettung) mit $23,6 \pm 1,2$ % an. Andere Autoren (DONALDSON und HOKE, 1905; LA PICQUE und DESOILLE, 1927; DUNCAN, 1934; das Schrifttum konnte nicht bezogen werden; zit. nach HURSH 1939) finden keine oder nur geringfügige Veränderungen im Faszikeldurchmesser als auch im Durchmesser der Einzelfaser. Unsere Präparate waren nach der Osmiumtetroxidfixierung und anschließender Paraffineinbettung eindeutig geschrumpft. Die qualitative Beurteilung wird dadurch nur unwesentlich gestört, dagegen muß dies bei der quantitativen Auswertung berücksichtigt werden.

db) Die Flächenmessung.

Die Meßmethode wurde bereits beschrieben.

Die Ungenauigkeit der Flächenmessung ist durch zwei Faktoren vorgegeben:

die histologische Aufarbeitung führt zu Veränderungen der ursprünglichen Flächenwerte.

Die elektronische Flächenmessung ist durch das Auflösungsvermögen in ihrer Genauigkeit festgelegt.

Die Beeinflussung des Meßergebnisses durch die histologische Präparation wurde oben besprochen.

Die elektronische Flächenmessung wird hauptsächlich verfälscht durch:

unterschiedliche Beleuchtungsstärken,
die Festlegung des Schwarzwertes (Eichung der
Grauwerte),
die Partikelgröße,
die Partikelzahl.

Die unterschiedlichen Beleuchtungsstärken stellen bei unserem Meßvorgang eine vernachlässigbare Fehlerquelle dar.

Der CLASSIMAT ist mit einer Plumbikon-Kameraröhre ausgestattet, die auch bei unterschiedlichen Beleuchtungsstärken auf Grund der linearen Röhrencharakteristik gleichen Grauwertintervallen gleiche Signalintervalle zuordnet.

Die Faszikel weisen durch ihren bindegewebigen Anteil ähnliche Grauwerte wie das epineurale Bindegewebe auf.

Da wir an einem Nervenquerschnitt mehrere Messungen bei zum Teil unterschiedlichen Vergrößerungen vornahmen, war es notwendig, den Grauwert der Faszikelfläche für die verschiedenen Messungen zu eichen. Die Eichung erfolgte mit einem angeschlossenen Pegelmeßgerät, das gleichzeitig auch die erforderliche Beleuchtungsstärke anzeigte.

Die Beziehung zwischen dem Flächenfehler ($F_{\%}$) und der Partikelgröße lautet:

$$F_{\%} = f\left(\frac{r}{d}\right)$$

r = Kreisradius des Partikels

d = Bildschirmdiagonale

Der Quotient $\frac{r}{d}$ betrug bei unseren Messungen stets mehr als 0,15.

Damit liegt der Flächenfehler unter 1,5 %

Der Flächenfehler wächst mit der Anzahl der auszuzählenden Partikel gemäß der Beziehung:

$$F_{\%} = f(N)$$

N = Partikelzahl

Wir vermaßen nie mehr als drei Faszikel gleichzeitig. Der Flächenfehler war somit geringer als 1 % (die Messungen erfolgten am Vollbild).

Wir prüften zusätzlich die Meßkonstanz der Flächenmessung und fanden bei zehn Messungen des gleichen Meßfeldes $189\,174,1968 \pm 466,97$ Rasterpunkte ($\pm 0,24\%$). Die Einstellwerte am CLASSIMAT bei dieser Prüfung entsprachen den angewandten Meßbedingungen.

dc) Die Nervenfaserzählung.

Die Untersuchungen von GUTMANN und SANDERS (1942) verdeutlichen, daß auch bei gesunden Nerven beachtliche Unterschiede in den Nervenfaserzahlen auftreten können.

Wir hatten dies bei der Auszählung zu berücksichtigen. Die relative Nervenfaserdichte konnte für uns deshalb keine Vergleichszahl darstellen. Wie aus den Ausführungen im Abschnitt 7 da hervorgeht, liegt die größte Schrumpfungsnegung beim Bindegewebe. Bei unterschiedlichen Reinnervationsdichten mit entsprechend unterschiedlichem Bindegewebsanteil kommt es somit zu unproportionalen Schrumpfungen.

Die einzigen verlässlichen Größen waren deshalb nur die hochgerechneten absoluten Nervenfaserzahlen im proximalen und distalen Nervenstumpf.

8. Die statistische Auswertung.

Wir benutzten bei den aufgeführten Untersuchungen folgende statistische Testverfahren (GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen 1969):

Zusammenhang von Nervenfaserzahl und Amplitude: t - Test

Zusammenhang von Amplitude und Spontanaktivität: χ^2 - Test

Zusammenhang von Nervenfasernzahl und Willküraktivität:

einfache Varianzanalyse mit Test nach SCHEFFE

Gruppenvergleich der elektromyographischen Befunde:

einfache Varianzanalyse mit Test nach SCHEFFE

Gruppenvergleich der Nervenflächen und der Nervenfasernzahlen:

einfache Varianzanalyse mit Test nach SCHEFFE

9. Abkürzungen im Text.

5A	5 mm autologes Transplantat
5H	5 mm homologes Transplantat
EN	einfache Naht (End-zu-End-Naht)
DT	Durchtrennung
$\bar{x}$	Mittelwert
s	Standardabweichung
SAQ	Summe der Abweichungsquadrate
MAQ	Varianzen oder mittlere Abweichungsquadrate
F	Prüfgröße (MAQ zwischen : MAQ innerhalb)
L	Kontrast (Differenz zweier Mittelwerte)
b_n	Beobachtungswert (χ^2 - Test)
e	Erwartungswert (χ^2 - Test)
prox.	proximal
dist.	distal

III UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Die klinischen Befunde.

a) Der Dekubitus.

Nach der Durchtrennung des N. ischiadicus bilden sich bei allen Untersuchungsgruppen Dekubitalulcera aus, wobei sich bis zur achten Woche keine wesentlichen Gruppenunterschiede ergeben. Zu diesem Zeitpunkt haben die trophischen Geschwüre bei den Tieren mit autologem Transplantat das größte Ausmaß erreicht (37 % der Tiere haben Ulcera des Grads "stark") und bilden sich von nun an wieder zurück. In der siebzehnten Woche finden wir nur bei 25 % (n = 2) der Tiere starke Ulcera.

Die Tiere mit homologem Transplantat und einfacher Naht verschlechtern sich auch nach der achten Woche noch wesentlich, so daß in der zwölften Woche 80 % der Tiere mit homologem Transplantat und 67 % der Tiere mit einer End-zu-End-Naht starke trophische Ulcerationen vorweisen. Die Rückbildung unterbleibt bei der letzteren Gruppe während des Beobachtungszeitraums, während wir bei den Tieren mit homologem Transplantat eine leichte Besserung in diesem stärksten Ulcerationsgrad feststellen.

b) Die Atrophie.

Die Atrophie des M. triceps surae wird in den untersuchten Gruppen bis etwa zur zehnten Woche immer ausgeprägter, dann erfolgt mit unterschiedlicher Schnelligkeit eine Rückbildung. In der Gruppe mit autologem Transplantat sind die höheren Atrophiegrade nur bei wenigen Tieren vorhanden. Auch ist eine klinische Besserung schon drei Wochen vor den anderen Gruppen

festzustellen. In der siebzehnten Woche haben noch 37,5 % ($n = 3$) der Tiere geringe Muskelatrophien.

Die Tiere mit homologem Transplantat und ebenso die mit der End-zu-End-Naht zeigen in größerer Zahl zunehmend starke Atrophien bis zur zwölften Woche, deren Rückbildung bis zur siebzehnten Woche in einem weit größeren Ausmaß als bei den autologen Transplantaten unvollständig bleibt. Die Hälfte dieser Tiere besitzt dann noch geringgradige oder mäßige Atrophien.

c) Die Plantarflexion.

Die Beurteilung der Rückkehr der Plantarflexion ist in den ersten Wochen mit einer großen Unsicherheit behaftet. Wir beschränken uns deshalb darauf, die Aufzeichnungen in der dritten Woche zu beginnen.

Die Zunahme der Muskelkraft ist anfangs in den drei angeführten Gruppen vergleichbar günstig, jedoch ist schon zu diesem Zeitpunkt bei allen Tieren mit einer End-zu-End-Naht eine Reinnervation anzunehmen, während dies bei den homologen Transplantaten eine und bei den autologen Transplantaten erst zwei Wochen später der Fall ist. Die wesentlich genauere und aussagekräftigere Beurteilung der groben Kraft (Kräftegrad nach SEDDON: vier und fünf) ergibt aber ein differenzierteres Bild der Funktionsrückkehr.

Faßt man die Kräftegrade vier und fünf zusammen, so ergibt sich folgendes Bild: in den Gruppen mit dem homologen Transplantat und der einfachen Naht werden diese Stärkegrade zu keinem Zeitpunkt von allen Tieren erreicht. Die Tiere mit dem autologen Transplantat weisen ab der zehnten Woche mit Ausnahme der dreizehnten Woche nur noch diese zwei Kraftstufen auf. Die normale Muskelkraft (Kräftegrad 5 nach SEDDON) tritt bei 5A bei zunehmend mehr Tieren auf und ist in der siebzehnten Woche bei 75 % ($n = 6$) der Tiere feststellbar. Die übrigen Gruppen

bieten ein anderes Verlaufsbild. In der Gruppe der homologen Transplantate verfügen erst zwei Wochen später einige Tiere über eine normale Plantarflexion. Zunächst ist eine Zunahme bis zur dreizehnten Woche zu verfolgen, dann erfolgt insgesamt eine Rückbildung der Muskelkraft.

Die Tiere mit einfacher Nervennaht verzeichnen anfangs einen ähnlichen Zuwachs an Muskelkraft, dann ist der Verlauf unbeständig. Die einmal erreichten Kräftegrade werden aber im wesentlichen beibehalten.

In der siebzehnten Woche verfügen 33 % ($n = 2$) der Tiere mit homologem Transplantat und 50 % ($n = 3$) der Tiere mit einfacher Naht über eine Plantarflexion vom Stärkegrad fünf.

Die Kontrollgruppe mit gesunden Tieren:

Wir fanden bei diesen Tieren keine Dekubitalulcera, noch stellten wir eine Atrophie fest.

Die Plantarflexionen waren einheitlich mit Kräftegrad fünf einzustufen.

Dekubitus

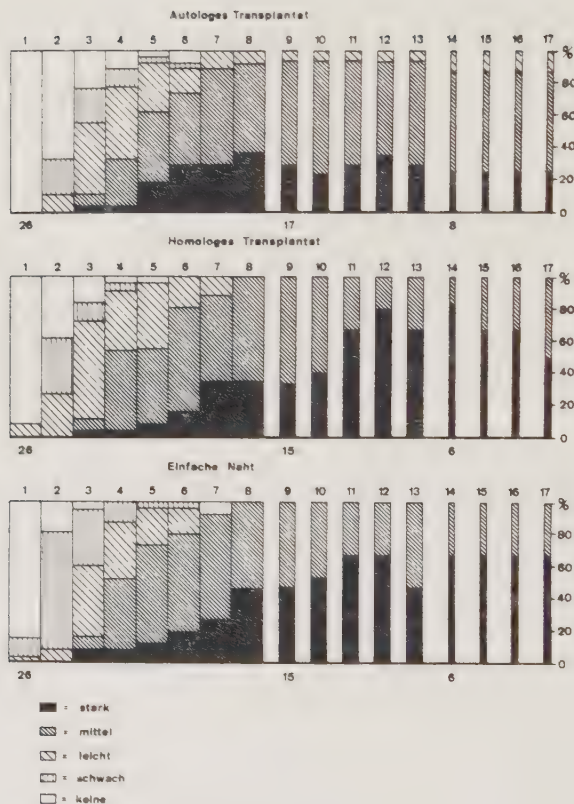


Abb. 1

Darstellung der Ausbildung und Rückentwicklung des Dekubitus in den untersuchten Gruppen. Die Zahlen über den Säulen geben die Woche an, die Zahlen darunter die Anzahl der untersuchten Tiere.

Atrophie

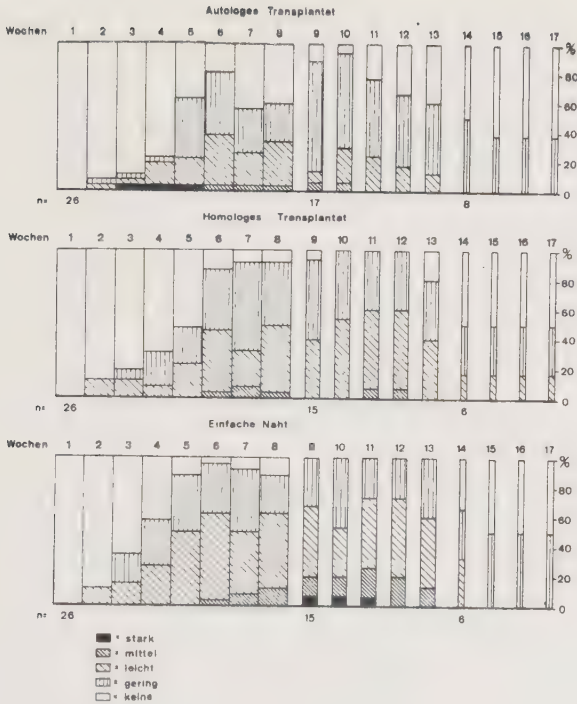


Abb. 2

Die Atrophie ist in den Gruppen verschieden stark ausgeprägt. Bei den Tieren mit autologem Transplantat ist sie am geringsten.

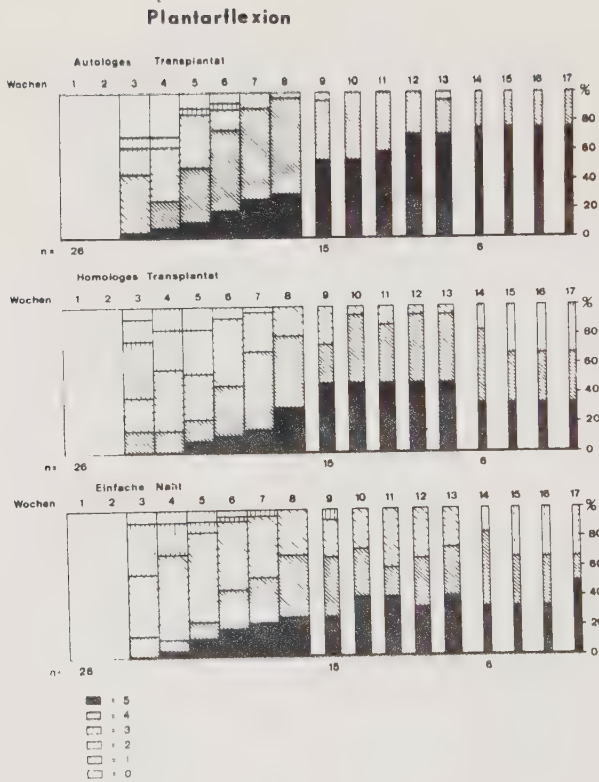


Abb. 3

Der stärkste Zuwachs an Muskelkraft tritt beim autologen Transplantat auf. Die Gruppenunterschiede sind in der siebzehnten Woche statistisch abgesichert.

Tabellarische Darstellung der einzelnen klinischen Untersuchungsbefunde.
a) autologes Transplantat

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
<u>Dekubitus (%)</u>																	
kein	100	0	22,3	11,2	3,8	7,5											
schwach	0	22	22,2	7,4	3,7	3,7											
leicht	0	11	44,4	48,1	29,6	14,8	11,1	7,4	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	12,5	12,5	12,5	12,5
mittel	0	0	7,4	29,6	44,4	44,4	59,3	55,6	64,7	64,7	64,7	58,5	64,7	62,5	62,5	62,5	62,5
stark	0	0	3,7	3,7	18,5	29,6	29,6	37,0	29,4	29,4	29,4	35,7	29,4	25,0	25,0	25,0	25,0
n	26							17					8				
<u>Atrophie (%)</u>																	
keine	100	92,6	88,9	77,8	37,1	18,8	44,4	40,8	11,6	6,0	24,6	33,7	39,5	50	62,5	62,5	62,5
gering	0	3,7	3,7	3,7	40,7	44,4	29,6	25,9	64,7	64,7	52,9	58,8	58,8	50	37,5	37,5	37,5
mäßig	0	3,7	3,7	14,8	18,5	33,1	22,3	29,6	17,5	23,5	23,5	17,5	11,7				
mittelstark	0	0	0	0	0	3,7	3,7	3,7	5,8	5,8							
stark	0	0	3,7	3,7	3,7												
<u>Plantarflexion (%)</u>																	
0			30,3	29,7	0	0											
1			7,4	7,4	11,1	7,5											
2			18,5	0	3,8	3,7											
3			40,7	37,0	37	14,8	11,1	3,7	5,8			5,8					
4			0	18,5	37	55,5	63,0	66,6	41,2	47,0	41,2	29,4	23,6	25	25	25	25
5			3,7	7,4	11,1	18,5	25,9	29,7	53,0	53,0	58,8	70,6	70,6	75	75	75	75

b) homologes Transplantat

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
<u>Dekubitus (%)</u>																	
kein	92,4	38,5	16,5	3,8	3,8												
schwach	0	34,6	11,5	3,8	0												
leicht	7,6	26,9	61,5	38,4	30,7	19,2	11,5										
mittel	0	7,7	50,0	57,7	65,4	53,9	65,4	66,6	60	33,3	20	33,3	16,6	33,3	33,3	50,0	50,0
stark	0	3,8	3,8	7,6	15,4	34,5	34,6	33,3	40	66,6	80	66,6	83,4	66,6	66,6	50,0	50,0
n	26							15						6			
<u>Atrophie (%)</u>																	
keine	100	88,5	80,9	69,1	42,3	12,6	7,6	7,9	6,6	0	0	0	20,0	50,1	50,1	50,1	50,1
gering	0	0	7,6	23,1	34,6	42,3	61,5	42,3	53,4	46,6	40	40	40,0	33,3	33,3	33,3	33,3
mäßig	0	11,5	11,5	7,8	23,1	42,3	23,1	46,1	40,0	53,4	53,4	40,0	16,6	16,6	16,6	16,6	16,6
mittelstark	0					3,8	7,8	3,7			6,6	6,6					
stark	0																
<u>Plantarflexion (%)</u>																	
0				7,9	0	0											
1				15,3	15,3	15,3									16,6	33,3	33,3
2				38,4	26,9	30,7	7,8	3,7									
3				23,1	42,3	30,7	46,1	26,9	19,3	26,6	6,6	13,2	6,6	6,6			
4				15,3	15,3	15,3	34,6	53,8	50,0	26,6	46,8	40,0	46,8	46,8	50,0	33,3	33,3
5							11,5	15,3	30,4	46,8	46,8	46,8	46,8	46,8	33,4	33,3	33,3

c) einfache Naht

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
<u>Dekubitus (%)</u>																	
kein	84	19	4	0	0	0	0										
schwach	12	73	35	12	4	4	4										
leicht	4	80	44	35	23	15	4										
mittel			8	44	61	61	65	54	53	47	33	33	53	33	33	33	33
stark			8	8	12	19	27	46	47	53	67	67	47	67	67	67	67
n	26							15						6			
<u>Atrophie (%)</u>																	
keine	100	88	65	42	12	4	8	12	0	0	0	0	0	34	50	50	50
gering		0	19	31	38	35	42	27	33	47	27	27	40	33	33	50	33
mäßig		12	16	27	50	58	42	50	47	33	47	53	47	33	17		17
mittelstark					4		8	12	13	13	20	20	13				
stark									7	7	6						
<u>Plantarflexion (%)</u>																	
0			0	0	0	0											
1			8	8	8	4								17	33	33	33
2			35	22	8	4	4		7								
3			42	58	61	46	42	31	27	27	40	33	27				
4			15	8	12	27	31	42	40	33	20	33	33	50	33	33	17
5				4	12	19	23	27	27	40	40	33	40	33	33	33	50

Die statistische Auswertung der klinischen Ergebnisse.

Der Nachweis von abgesicherten Gruppenunterschieden konnte für die zwölfte Woche für die Kriterien Atrophie und Dekubitus mit dem χ^2 -Test nicht erbracht werden. Der Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen ist im Bezug auf die Plantarflexion für die letzte Beobachtungswoche statistisch auffällig.

Darstellung des Feldertests für die Gruppen 5A und 5H:

Wir faßten bei diesem Test die Stärkegrade eins bis drei und die Stärkegrade vier und fünf zu je einer Gruppe zusammen.

Durch diese Einteilung wird die klinisch zufriedenstellende Restitution (Stärkegrad vier und fünf) von den unbefriedigenden Operationsergebnissen abgetrennt.

Stärkegrade	5A	5H	$\sum b_j$
1;2;3	$b_n = 0$	$b_n = 2$	2
4;5	$b_n = 8$	$b_n = 4$	12
$\sum b_i$	8	6	14

$$\sum_{ij} x^2 = 3,1119$$

Der Grenzwert für $p = 0,09$: 2,933
Tendenz : +

2. Die elektromyographischen Befunde.

a) Der Verlauf der Spontanaktivität.

Starkes Fibrillieren ist schon in der ersten Woche in allen Gruppen vorhanden, obwohl beim autologen Transplantat 10 % und bei der einfachen Naht 20 % der Tiere noch keine Spontanaktivität zeigen. Bereits in der zweiten Woche fibrillieren alle Tiere, wobei 5A und 5H den Höhepunkt im Gesamtverlauf erreicht haben, und EN erst in der dritten Woche dieses Ausmaß zeigt.

Vergleicht man die Stärkegrade zu diesem Zeitpunkt, so fibrillieren die Tiere der Gruppen 5H und EN (die zwei stärksten Stufen sind zusammengefaßt) mit 81 % und 85 % stärker als die Tiere mit einem autologen Transplantat mit 66 %. Die mittlere und die starke Spontanaktivität nehmen ab der dritten Woche bei allen Gruppen etwa gleichmäßig ab. Tiere ohne Spontanaktivität treten bei 5A ab der neunten Woche, bei 5H ab der siebten Woche und bei EN ab der fünften Woche regelmäßig auf. Aber selbst in der fünfzehnten Woche fibrillieren noch 87 % der Tiere mit autologem Transplantat, 67 % der 5H-Gruppe und 50 % der Tiere mit einfacher Naht.

Die Gruppen mit autologem Transplantat und einfacher Naht unterscheiden sich in der Rückbildung der Spontanaktivität von der Gruppe mit homologem Transplantat noch darin, daß die beiden stärksten Stufen nicht stetig abnehmen. In der neunten und zwölften Woche bleibt das Fibrillieren gleich, beziehungsweise nimmt beim autologen Transplantat noch leicht zu.

Wir fanden pseudomyotone Schauer und Denervationspotentiale bei allen Gruppen bis zur fünfzehnten Woche.

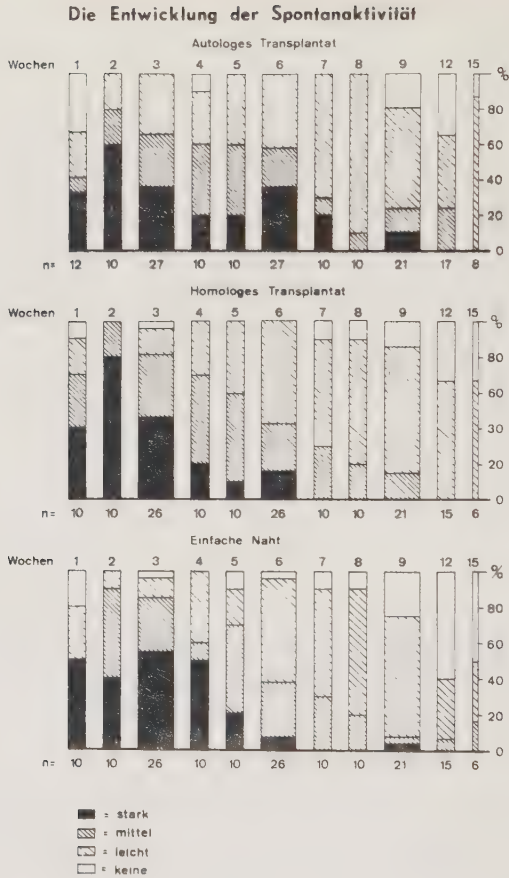


Abb. 4

Die Entwicklung der Spontanaktivität.

Tabellarische Übersicht der Entwicklung der Spontanaktivität

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	15
5A n	12	10	27	10	10	27	10	10	21	17	8
%keine Sp.	33			10					19	35	13
leicht	25	20	34	30	40	52	70	90	57	41	87
mittel	9	20	30	40	40	22	10	10	14	24	
stark	33	60	36	20	20	36	20		10		
5H n	10	10	26	10	10	26	10	10	21	15	6
%keine Sp.	10		4				10	10	14	33	33
leicht	20		15	30	40	57	60	70	71	67	67
mittel	30	20	35	50	50	27	30	20	15		
stark	40	80	46	20	10	16					
EN n	10	10	26	10	10	26	10	10	21	15	6
%keine Sp.	20		4		10	4	10	10	25	60	50
leicht	30	10	11	40	20	58	60	70	67	33	33
mittel	0	50	31	10	50	31	30	20	45	7	17
stark	50	40	54	50	20	7			4		

b) Reinnervationspotentiale und motorische Einheiten.

Wir haben bei der Beurteilung dieser elektrophysiologischen Vorgänge keine quantitative Untersuchung vorgenommen. Die Gründe sind im Abschnitt 7 cb angeführt.

Die ersten Reinnervationspotentiale lassen sich in den Gruppen mit autologem und homologem Transplantat und in der Gruppe mit einfacher Naht in der sechsten Woche registrieren, bei den Tieren mit einfacher Durchtrennung ohne Naht treten sie zuerst in der neunten Woche auf.

Bei den darauffolgenden Untersuchungen trifft man sie aber in allen Gruppen nur vereinzelt an. Erst in der neunten Woche sind motorische Einheiten bei 20 % und mehr der Tiere aller Gruppen (mit Ausnahme von DT) nachweisbar. Drei Wochen später können bereits bei 50 % und mehr der Tiere Reinnervationspotentiale festgestellt werden.

Bei der letzten Untersuchung in der fünfzehnten Woche sind die Verhältnisse ähnlich.

Die Amplituden der motorischen Einheiten und Reinnervationspotentiale streuen zwischen 0,05 mV und 2 mV. Die kleineren Amplituden treten vorwiegend in der neunten Woche auf, die größeren in der fünfzehnten Woche. Die Polyphasie der motorischen Einheiten und die Aufsplitterung der Reinnervationspotentiale bleiben bis zur letzten Untersuchung erhalten.

c) Die elektroneurographischen Befunde.

ca) Die Überleitungszeiten.

Die Überleitungszeiten bei 5A ($2,1 \pm 0,65$ msec) und bei EN ($2,18 \pm 0,52$ msec) liegen in der ersten Woche höher als die der gesunden Tiere ($1,60 \pm 0,19$ msec).

In der Gruppe der homologen Transplantate ist sie nur unwesentlich erhöht, steigt dafür aber bis zur zweiten Woche auf $1,86 \pm 0,18$ msec an.

Bis zur dritten Woche verkürzen sich diese Zeiten, und die Tiere mit autologem Transplantat haben schon ähnliche Überleitungszeiten wie die gesunden Kontrolltiere.

Die durchtrennten Nerven weisen zu dieser Zeit Werte auf, die denen der anderen Gruppen in der ersten Woche vergleichbar sind. Diese Untersuchungsreihe zeigt als einzige einen kontinuierlichen abfallenden Verlauf der Meßwerte bis zur zwölften Woche, wo dann gleichfalls der Kontrollwert erreicht wird. 5A, 5H und EN zeigen starke Schwankungen in der Beobachtungszeit, die methodisch bedingt sind.

Die Durchschnittswerte der fünfzehnten Woche dürfen wegen der kleinen Untersuchungsgruppen nur mit Vorbehalt berücksichtigt werden.

Es ist auffällig, daß die Überleitungszeiten der autologen Transplantate im Gesamtverlauf den Normalwerten am nächsten liegen, und EN die höchsten Durchschnittswerte aufweist. Die Überleitungszeiten der homologen Transplantate liegen mit starken Schwankungen dazwischen. In der zwölften Woche sind die Werte wie folgt gestaffelt:

5H mit $1,8 \pm 0,39$ msec, EN mit $1,67 \pm 0,23$ msec,
5A mit $1,58 \pm 0,22$ msec, DT mit 1,5 msec und der
Kontrollwert mit 1,58 msec.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit der einfachen Varianzanalyse und anschließendem Test nach SCHEFFE überprüft.

Der Unterschied zwischen dem homologen Transplantat und der einfachen Naht ist für $p = 0,01$ nur in der neunten Woche statistisch gesichert.

In der zwölften Woche ist der Unterschied zwischen den Gruppen 5A und 5H und 5A und EN ($p = 0,05$) statistisch auffällig.

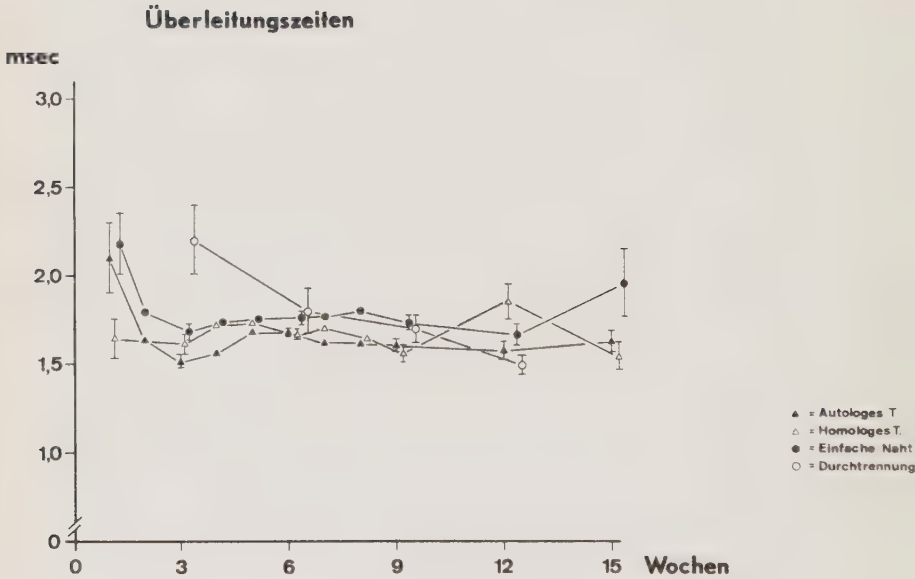


Abb. 5

Die Überleitungszeiten. Es sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die mittleren Abweichungen der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) angegeben.

Tabellarische Übersicht der Mittelwerte ($\bar{x}$)
der Überleitungszeiten (msec)

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	15
Autologes Transplantat											
n	11	10	27	10	10	27	10	10	21	17	8
$\bar{x}$	2,1	1,64	1,52	1,56	1,68	1,68	1,62	1,62	1,61	1,58	1,63
s	0,65	0,22	0,21	0,18	0,12	0,14	0,15	0,12	0,17	0,22	0,18
Homologes Transplantat											
n	9	11	19	10	10	26	10	9	20	15	6
$\bar{x}$	1,64	1,86	1,61	1,72	1,73	1,67	1,7	1,63	1,56	1,85	1,55
s	0,35	0,18	0,28	0,16	0,21	0,19	0,22	0,18	0,24	0,39	0,22
Einfache Naht											
n	9	11	22	10	10	26	10	9	20	14	6
$\bar{x}$	2,18	1,79	1,68	1,74	1,75	1,76	1,77	1,80	1,74	1,67	1,96
s	0,52	0,18	0,24	0,14	0,13	0,21	0,12	0,16	0,21	0,23	0,47
Durchtrennung											
n			8			8			8	6	
$\bar{x}$			2,2			1,8			1,7	1,5	
s			0,57			0,39			0,23	0,15	
Gesunde Kontrollgruppe											
n			29								
$\bar{x}$			1,60								
s			0,19								

Tabelle zur statistischen Auswertung der Überleitungszeiten (msec) mit Hilfe
der einfachen Varianzanalyse und des Tests nach SCHEFFE

Wochen	1	3	6	9	12	15
n (5A/5H/EN)	11/9/9	27/23/22	26/26/26	21/21/21	17/15/14	8/6/6
Gesamt $\bar{x}$	2,0034	1,5958	1,7153	1,6333	1,763	1,71
SAQ innerhalb	6,9691	3,4198	2,5640	2,4455	3,544	1,588
MAQ innerhalb	0,2680	0,0495	0,0341	0,0407	0,0824	0,0934
Freiheitsgrad	26,0	69,0	75,0	60	43	17
SAQ zwischen	1,1634	0,3128	0,1289	0,4180	0,8267	0,59
MAQ zwischen	0,5817	0,1564	0,0644	0,2090	0,4133	0,295
Freiheitsgrad	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
SAQ gesamt	8,1325	3,7326	2,6929	2,8635	4,3707	2,178
Freiheitsgrad	28	71	77	62	45	19
F	2,1705	3	1,8885	5,1351	5,0157	3,1584

Fortsetzung der Tabelle

Wochen	1	3	6	9	12	15
n (5A/5H/EN)	11/9/9	27/23/22	26/26/26	21/21/21	17/15/14	8/6/6
F für p = 0,01	5,53	4,914	4,9	4,98	5,135	6,11
F für p = 0,05	3,37	3,13	3,12	3,15	3,215	3,52
p = 0,01	-	-	-	+	-	-
p = 0,05	-	-	-	+	+	-
$S_{\hat{L}}^{\wedge}$ (5A-5H)			(für p = 0,01)	0,194	(für p = 0,05) 0,2576	
$S_{\hat{L}}^{\wedge}$ (5H-EN)				0,194	0,2703	
$S_{\hat{L}}^{\wedge}$ (5A-EN)				0,194	0,2626	
L (5A-5H)				0,0619	-0,2818	
L (5H-EN)				-0,1952	-0,0114	
L (5A-EN)				-0,033	-0,2832	

cb) Die Dauer des Muskelsummenpotentials.

Die Dauer des Muskelsummenpotentials betrug bei den gesunden Tieren $3,6 \pm 0,7$ msec.

Die Untersuchungsgruppen wiesen in der ersten Woche deutlich reduzierte Zeiten auf, die bis zur zweiten Woche auf den insgesamt kürzesten Wert weiter abnahmen. Es schließt sich dann ein stärkerer Anstieg bis zur dritten Woche an. Die Werte verzeichnen bis zur siebten Woche keinen bedeutenden Zuwachs. Die Durchschnittswerte aller Gruppen liegen in dieser Woche noch unter dem Durchschnittswert der Kontrollgruppe. Von der achten bis zur fünfzehnten Woche steigt die Dauer des Muskelsummenpotentials erneut steil an und liegt nun bei allen Gruppen über dem Kontrollwert (5A $4,3 \pm 0,92$ msec; 5H $4,6 \pm 0,71$ msec; EN $4,2 \pm 0,32$ msec). Die Werte der durchtrennten Nerven unterscheiden sich insofern vom Kollektiv, als sie von der dritten bis zwölften Woche stetig zunehmen.

In den letzten sechs Wochen verfügen EN und 5H über die längste Dauer des Muskelsummenpotentials und 5A und DT über kleinere und ähnliche Werte.

Bei den Tieren mit einfacher Naht erfolgt abschließend noch eine Verkürzung der Dauer, so daß in der fünfzehnten Woche 5H die längsten und 5A und EN die kürzeren Zeiten aufweisen.

Die Streuung der Meßwerte ist bei jeder Untersuchung sehr groß. So ließ sich auch mit der einfachen Varianzanalyse mit anschließendem Test nach SCHEFFE kein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen feststellen.

Dauer des Muskelsummenpotentials

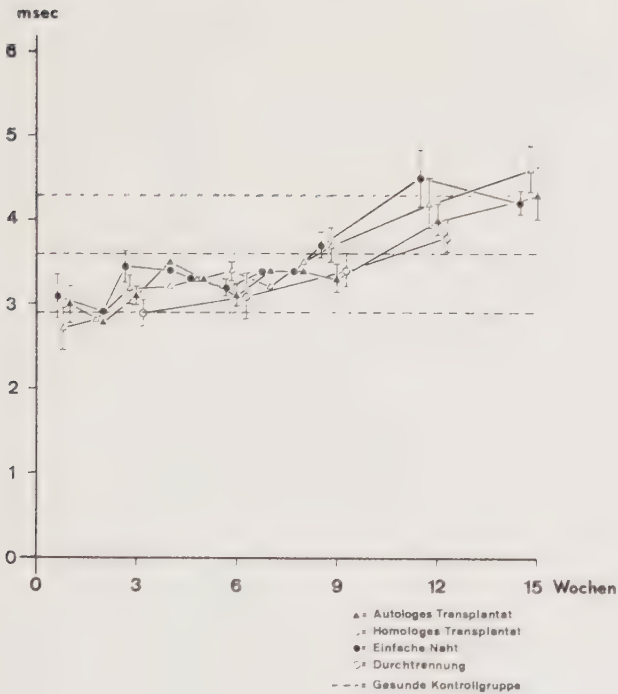


Abb. 6

Die Dauer des Muskelsummenpotentials ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).
 Die gestrichelten Linien geben die Spannweite der Standardabweichung bei der gesunden Kontrollgruppe an. Die mittlere Linie entspricht deren Mittelwert ($\bar{x}$).

Mittelwerte und Standardabweichung der Dauer des Muskelsummenpotentials (msec)

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	15
Autologes Transplantat											
n	11	10	24	10	10	26	10	10	19	17	8
$\bar{x}$	3,0	2,8	3,1	3,5	3,3	3,1	3,4	3,4	3,3	4	4,3
s	0,71	0,81	0,51	0,55	0,59	0,68	0,61	0,87	0,76	0,78	0,92
Homologes Transplantat											
n	9	10	22	10	10	25	10	9	21	15	6
$\bar{x}$	2,7	2,8	3,2	3,2	3,3	3,4	3,2	3,5	3,7	4,2	4,6
s	0,8	0,51	0,74	0,55	0,7	0,53	0,6	1,1	0,94	1,2	0,71
Einfache Naht											
n	9	8	21	10	10	26	10	10	21	14	6
$\bar{x}$	3,1	2,9	3,45	3,4	3,3	3,2	3,4	3,4	3,7	4,5	4,2
s	0,76	0,68	0,87	0,7	0,48	0,56	0,98	0,54	0,8	1,3	0,32
Durchtrennung											
n			8			8			8	6	
$\bar{x}$			2,9			3,1			3,4	3,8	
s			0,48			0,82			0,58	0,49	
Gesunde Kontrollgruppe				n = 19	$\bar{x} = 3,6$			s = 0,7			

Tabelle zur statistischen Auswertung der Dauer des Muskelsummenpotentials mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse und des Tests nach SCHEFFE

Wochen	1	3	6	9	12	15
n (5A/5H/EN)	14/9/9	24/22/21	26/25/26	19/21/21	17/15/13	
Gesamt $\bar{x}$	2,9568	3,2707	3,2610	3,5793	4,5271	4,3425
SAQ innerhalb	15,3341	32,6966	25,3114	40,3111	127,7527	8,8940
MAQ innerhalb	0,5897	0,5108	0,3420	0,6950	2,9709	0,5231
Freiheitsgrad	26,0	64	74	58	43	17
SAQ zwischen	1,0678	1,2641	1,0865	2,4466	7,7363	0,3974
MAQ zwischen	0,5339	0,632	0,5432	1,2233	3,8681	0,1987
Freiheitsgrad	2	2	2	2	2	2
SAQ gesamt	16,4019	33,9607	26,3979	42,7577	135,489	9,2914
Freiheitsgrad	28	66	76	60	45	19
F	0,9053	1,2372	1,5883	1,7601	1,3019	0,3798
F für $p = 0,01$	5,53	4,956	4,896		5,135	6,11
F für $p = 0,05$	3,37	3,14	3,12	3,17	3,215	3,59
Signifikanz	-	-	-	-	-	-
für $p = 0,01$	-	-	-	-	-	-
Auffälligkeit	-	-	-	-	-	-
für $p = 0,05$	-	-	-	-	-	-

cc) Die Amplituden des Muskelsummenpotentials.

Nach der Durchtrennung der Nerven fielen die Durchschnittswerte der Amplituden in allen Gruppen stark ab und erreichten im Beobachtungszeitraum mit maximal 3,6 mV (autologes Transplantat in der achten Woche) nur 22 % des Amplitudenwertes gesunder Muskeln. Jedoch wurden bei den klinisch guten Tieren regelmäßig Amplituden über diesem Durchschnittswert abgeleitet, die eine Spannung bis zu 9 mV in der letzten Ableitung erreichten. Der Meßwert der gesunden Kontrollgruppe lag bei $16,2 \pm 5,1$ mV.

Wie bereits in den vorhergehenden Verlaufsbeschreibungen kommt es auch hier zu einem Amplitudenrückgang von der ersten zur zweiten Woche. Bei den nachfolgenden Untersuchungen nehmen die Amplituden wieder zu. Der Zuwachs ist bei den autologen Transplantaten am größten. Der niedrigste Wert der dritten Woche wird mit 0,2 mV bei den Tieren mit einfacher Nervendurchtrennung gemessen.

Der Amplitudenanstieg in den Gruppen 5A, 5H und EN wird durch mehrmalige Amplitudenabnahmen verzögert. Der höchste Durchschnittswert tritt bei den autologen Transplantaten in der achten Woche auf (3,6 mV). Der anschließende Rückgang der Amplitude hält bis zur zwölften Woche an (3,1 mV) und zeigt dann erneute ansteigende Tendenz. Die Kurve verläuft bei den homologen Transplantaten flacher und zeigt ein Maximum von $2,7 \pm 0,84$ mV in der zwölften Woche. Bis zur fünfzehnten Woche kommt es erneut zu einem leichten Abfall auf 2,4 mV.

Die Nerven mit einfacher Naht zeichnen sich gegenüber den anderen Gruppen durch den von der neunten bis zur fünfzehnten Woche anhaltenden Amplitudenzuwachs aus.

Die Tiere mit durchtrennten Nerven zeigen eine relativ mäßige Zunahme des Muskelsummenpotentials von 0,2 mV auf 1,1 mV von der dritten zur sechsten Woche.

Dann stagniert die Entwicklung. Die Amplitude ist mit 1,3 mV in der zwölften Woche nur unwesentlich größer.

Bis zur zwölften Woche ist die Reihenfolge der Untersuchungsgruppen gemessen am Durchschnittswert der Amplituden wie folgt: AUTOLOGES Transplantat, HOMOLOGES Transplantat, EINFACHE Naht und EINFACHE DURCHTRENNUNG. Die beschriebene starke Zunahme der Amplitude bei EN in den letzten Wochen bewirkt, daß der Mittelwert von EN in der fünfzehnten Woche nur 0,2 mV kleiner als der des autologen, aber 0,9 mV größer als der des homologen Transplantates ist.

Die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen sind in der dritten, sechsten und neunten Woche für $p = 0,01$ für die Gruppen 5A und EN gesichert.

Dies trifft ebenfalls für den Unterschied zwischen 5A und 5H in der neunten Woche zu.

In der dritten Woche ist der Unterschied zwischen dem autologen und dem homologen Transplantat und dem homologen Transplantat und der einfachen Naht (für $p = 0,05$) statistisch auffällig.

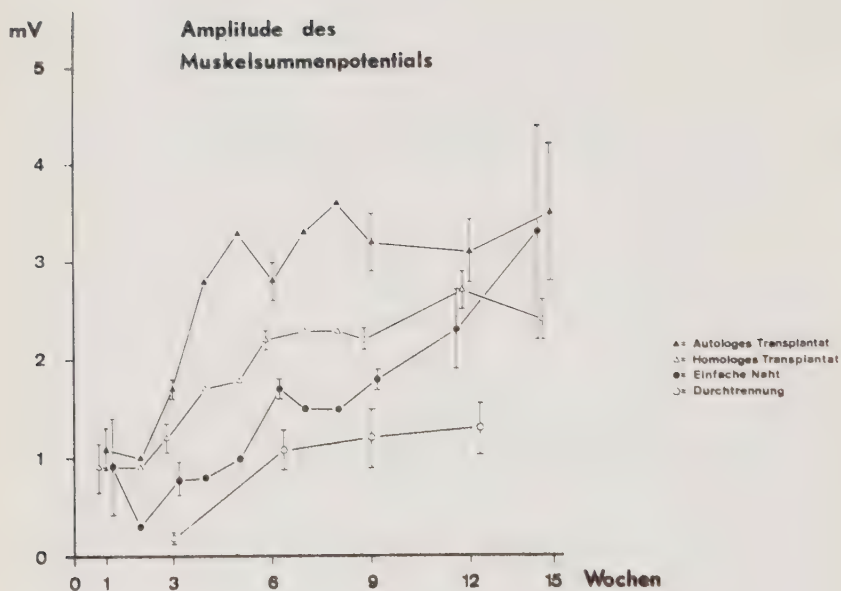


Abb. 7

Die Amplitude des Muskelsummenpotentials ($\bar{x} + s_{\bar{x}}$).

Mittelwerte und Standardabweichungen der
Amplituden des Muskelsummenpotentials (mV)

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	15
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----

Autologes Transplantat

n	11	10	25	10	10	25	10	10	20	17	8
$\bar{x}$	1,1	1,0	1,7	2,8	3,3	2,8	3,3	3,6	3,2	3,1	3,5
s	0,76	0,6	0,63	0,49	0,66	1,14	0,76	0,68	1,22	1,4	2,2

Homologes Transplantat

n	9	10	22	10	10	26	10	9	21	15	6
$\bar{x}$	0,9	0,9	1,2	1,7	1,8	2,2	2,3	2,3	2,2	2,7	2,4
s	0,76	0,64	0,7	0,44	0,5	0,6	0,57	0,69	0,61	0,84	0,52

Einfache Naht

n	9	10	22	10	10	26	10	10	21	15	6
$\bar{x}$	0,9	0,3	0,74	0,8	1,0	1,7	1,5	1,5	1,8	2,3	3,3
s	1,5	0,43	0,48	0,48	0,49	0,76	0,36	0,73	0,63	1,8	2,9

Durchtrennung

n		8		8		8	6
$\bar{x}$		0,2		1,1		1,2	1,3
s		0,1		0,74		0,87	0,65

Gesunde Kontrollgruppe

n	19
$\bar{x}$	16,2
s	5,1

Tabelle zur statistischen Auswertung der Amplitude
des Muskelsummenpotentials mit Hilfe der einfachen
Varianzanalyse und des Tests nach SCHEFFE

Wochen	1	3	6	9	12	15
n (5A/5H/EN)	12/9/9	25/22/22	25/26/26	20/21/21	17/15/15	8/6/6
Gesamt $\bar{x}$	0,965	1,244	2,242	2,375	2,732	3,192
SAQ innerhalb	27,951	24,620	56,274	43,768	90,139	69,298
MAQ innerhalb	1,035	0,373	0,760	0,741	2,048	4,076
Freiheitsgrad	27	66	74	59	44	17
SAQ zwischen	0,205	11,307	15,343	22,926	6,191	4,403
MAQ zwischen	0,102	5,653	7,671	11,463	3,095	2,201
Freiheitsgrad	2	2	2	2	2	2
SAQ gesamt	28,156	35,928	71,618	66,694	96,331	73,702
Freiheitsgrad	29	68	76	61	46	19
F	0,099	15,156	10,089	15,453	1,511	0,540
F für p=0,01	5,49	4,94	4,90	4,99	5,12	6,11
F für p=0,05	3,35	3,14	3,12	3,15	3,21	3,59
Signifikanz für p=0,01	-	+	+	+	-	-
Auffälligkeit für p=0,05	-	+	+	+	-	-
$S_{L\hat{A}}^2$ (5A-5H) f p=0,01		0,561	0,764	0,850		
f p=0,05		0,447	0,609			
$S_{L\hat{A}}^2$ (5H-EN) f p=0,01		0,578	0,757	0,839		
f p=0,05		0,460	0,580	0,667		
$S_{L\hat{A}}^2$ (5A-EN) f p=0,01		0,561	0,764	0,850		
L (5A-5H)		0,511	0,589	1,034		
L (5H-EN)		0,470	0,507	0,423		
L (5A-EN)		0,981	1,106	1,458		

- d) Der Zusammenhang zwischen der Spontanaktivität und der Amplitude des Muskelsummenpotentials.

Es wurde bereits in der Methodenbeschreibung erwähnt, daß die Spontanaktivität mit erfolgreicher Reinnervation zurückgeht. Es soll geprüft werden, ob und wie ausgeprägt diese Rückbildung in den einzelnen Gruppen stattfindet. Die Signifikanzberechnung erfolgt mit Hilfe des χ^2 -Tests.

Autologes Transplantat:

Woche	Spontanaktivität	Amplituden (mV)
3.	Keine	
	Leicht	1,2;2,7;1,6;1,3;1,3;2;2;2,5;
	Mittel	2,3;1,6;2;1,5;2;1,9;1,2,5;0,6;
	Stark	0;1;2,5;1,5;2,6;0,9;0,5;2;2;0;
6.	Keine	
	Leicht	2,5;2,7;2,7;5,3;3;3;4,3;4;3;3,1; 3,2;2,8;2;4;0,2;
	Mittel	0;5;2,3;2,5;1;2,9;3;2,5;1,8;0;
	Stark	2;1,5;3;
9.	Keine	4,3;4;3,5;2,7;
	Leicht	0;2,4;4,9;2,5;3;2,9;3,5;3;2,5; 2,4;0,3;6;
	Mittel	4;4,7;3;
	Stark	2;2,8;
12.	Keine	4,5;2,5;2,5;2,3;3;
	Leicht	3,8;2,4;5;4;3,2;0,9;7;
	Mittel	2,8;3,2;1,5;3,4;

Homologes Transplantat:

Woche	Spontanaktivität	Amplituden (mV)
3.	Keine	
	Leicht	1;2;1,5;2;3;
	Mittel	1,5;0,6;1,1;1,5;2;1,5;0,7;0,3;0,5;
	Stark	0;1;0,7;0,8;0;0;2;1;1,3;0;0,2;0,4;
6.	Keine	
	Leicht	2,4;1,5;1,6;2,5;2,3;3;3,6;2;2;2,3,2; 2,6;2,3;3;2,5;
	Mittel	1,3;2;2,8;2,1;1;1;1,3;1,5;
	Stark	2;3,5;2;
9.	Keine	2,3;1,5;
	Leicht	2,5;1,3;2,8;3,3;2,5;2;2,5;3;1,5;3; 2,9;2,3;1,9;1,5;1,3;2;
	Mittel	1,8;1,6;2,4;
	Stark	
12.	Keine	1,5;2,55;3;8;2;2;2,5;
	Leicht	2,3;2,3;2,8;5;3,2;2,3;2,1;2,7;
	Mittel	
	Stark	

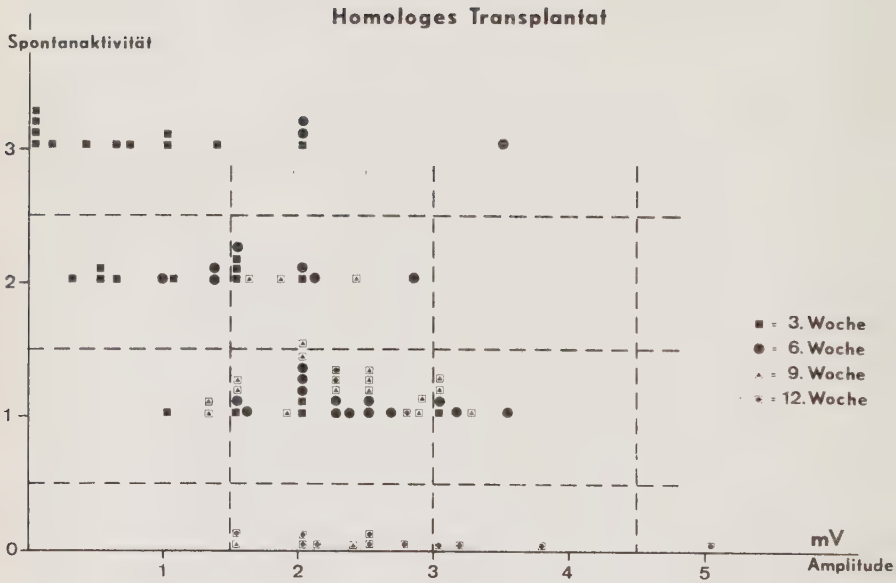


Abb. 9

Homologes Transplantat.

Erläuterungen siehe bei Abbildung 8.

Einfache Naht:

Woche	Spontanaktivität	Amplituden (mV)
3.	Keine	0,2;
	Leicht	0,4;0,5;0,8;
	Mittel	0,3;1,3;0,5;0,6;0,9;0,1;
	Stark	0;0,4;0,8;0,7;1,5;1,2;0,5;0,8;0; 0;2;0,25;0,3;
6.	Keine	0,8;
	Leicht	2,0;1,5;2,3;1,3;1,6;2,0;1,5;1,2,5; 2,5;1,2;1,6;3,5;3,3;
	Mittel	1,3;1,0,9;2,2;0,5;1,3;0,8;1,8;
	Stark	2;1,5;
9.	Keine	1,5;2,5;2,3;2;1,4;
	Leicht	2;2,5;2,3;2,1;2,5;1,3;1,2,5;2,5; 1,5;0,2;2,5;1,0;1,5;
	Mittel	1,4;
	Stark	1,5;
12.	Keine	2;3;2;1,2;2;2,2;2,3;0,1;1,5;8;
	Leicht	1,6;3;3,5;0,5;1,4;
	Mittel	2;
	Stark	

Die Werte wurden in ein Diagramm eingetragen, bei dem auf der Abszisse die Amplitude und auf der Ordinate die Stärkegrade der Spontanaktivität eingetragen werden. Das Schaubild wurde dann in 3 x 3 Quadrate zerlegt und die Meßwerte innerhalb der Quadrate ausgezählt.

Die Ordinatenunterteilung erfolgte dabei zwischen den drei Strkegraden. Auf der Abszisse lagen die Trennungslinien bei 1,5 mV, 3 mV und 4,5 mV. Werte mit groeren Amplituden wurden in das entsprechende Quadrat der letzten Zeile mit-einbezogen.

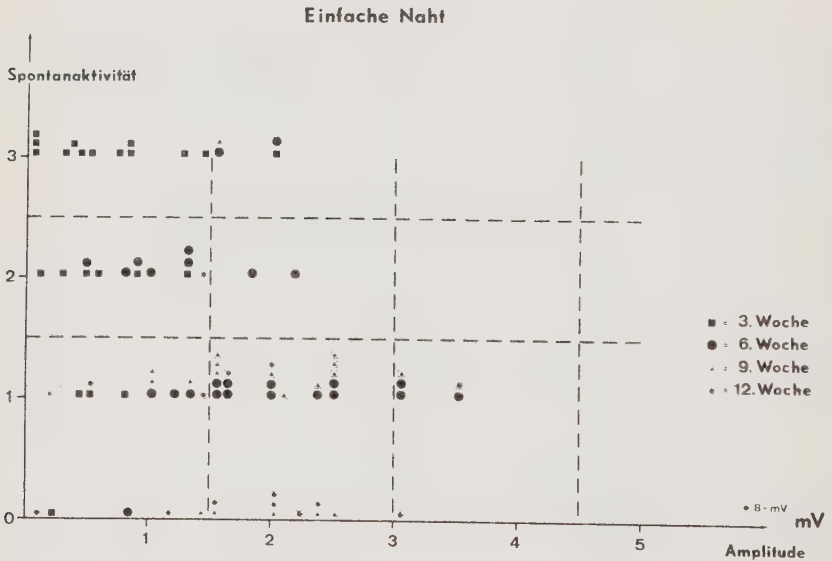


Abb. 10

Einfache Naht. Für die Anordnung der Werte gilt das Gleiche wie in Abbildung 8.

Werte Verteilung in den Planquadraten beim autologen
Transplantat.

			$\sum b_j$
$b_n = 8$	8	0	16
$e = 3,68$	8,16	4,16	
$d = 4,32$	0,16	4,16	
$x^2 = 5,0713$	0,0031	4,16	
$b_n = 7$	14	5	26
$e = 5,98$	13,26	6,76	
$d = 1,02$	0,74	1,76	
$x^2 = 0,1739$	0,0412	0,458	
$b_n = 8$	29	21	58
$e = 13,34$	29,58	15,08	
$d = 5,34$	0,58	5,92	
$x^2 = 2,137$	0,0113	2,324	
$\sum b_i$	23	51	26
			100
			$\sum_{ij} x^2 = 14,3806$

Werte Verteilung in den Planquadraten beim homologen
Transplantat.

			$\sum b_j$
$b_n = 11$	3	1	15
$e = 5,104$	8,7725	1,1165	
$d = 5,896$	5,7725	0,1165	
$x^2 = 6,8108$	3,7984	0,012	

			$\sum b_j$
$b_n = 12$	9	0	21
$e = 7,1485$	12,287	1,5638	
$d = 4,8512$	3,287	1,5638	
$x^2 = 3,292$	0,8793	1,5638	
$b_n = 9$	43	6	58
$e = 19,744$	33,9350	4,319	
$d = 10,744$	-9,065	-1,681	
$x^2 = 5,846$	2,4215	0,6524	
$\sum b_i$	32	55	7
			94
			$\sum_{ij} x^2 = 25,2784$

Werteverteilung in den Planquadraten bei der Einfachen Naht.

			$\sum b_j$
$b_n = 11$	5	0	16
$e = 7,5594$	7,032	1,4064	
$d = 3,4406$	2,032	1,4064	
$x^2 = 1,5659$	0,5871	1,4064	
$b_n = 14$	3	0	17
$e = 8,0324$	7,472	1,4944	
$d = 5,9676$	4,472	1,4944	
$x^2 = 4,4335$	2,6764	1,4944	
$b_n = 18$	32	8	58
$e = 27,4039$	25,492	5,0984	
$d = 9,4039$	-6,608	2,9016	
$x^2 = 3,227$	1,7129	1,6513	
$\sum b_i$	43	40	8
			91
			$\sum_{ij} x^2 = 18,7032$

Wertevertelung in den Planquadraten nach Zusammenfassung
aller Einzelquadrate.

			$\sum b_j$
$b_n = 30$	16	1	47
$e = 16,1202$	24,0754	6,7609	
$d = 13,8398$	8,0754	5,7609	
$x^2 = 11,8525$	2,7086	4,9087	
$b_n = 33$	26	5	64
$e = 22,001$	32,777	9,2045	
$d = 10,999$	6,777	4,2045	
$x^2 = 5,4987$	1,4012	1,9205	
$b_n = 35$	104	35	174
$e = 59,829$	89,133	25,0305	
$d = 24,829$	14,867	9,9695	
$x^2 = 10,304$	2,4797	3,9707	
$\sum b_i$	98	41	285
			$\sum_{ij} x^2 = 45,0445$

Die Signifikanzschranken der χ^2 -Verteilung liegen bei dem gegebenen Freiheitsgrad für $p = 0,01$ bei 13,277 und für $p = 0,001$ bei 18,467.

Der $\sum_{ij} x^2$ -Wert ist bei der Gruppe der autologen Transplantate größer als der tabellierte Grenzwert für $p = 0,01$, in den beiden anderen Kollektiven und in der Zusammenfassung aller Gruppen überschreitet der berechnete $\sum_{ij} x^2$ -Wert sogar den Grenzwert für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 0/00.

Die Ungleichverteilung ist für die Einzelgruppen als auch für die Zusammenfassung mit den angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten gesichert.

Beschreibung der Diagramme:

a) Beim autologen Transplantat kumulieren die Amplitudenwerte (51 %) in der mittleren Amplitudenspanne (von 1,5 mV bis 3 mV). Davon treten 29 % bei geringer oder ohne Spontanaktivität auf.

Die kleinste und die größte Amplitudenspanne belegen mit 23 % und 26 % etwa gleich viele Werte. Im Bereich der größeren Amplituden häufen sich die Werte bei geringer (21 %) und mittlerer (5 %) Spontanaktivität.

Die χ^2 -Werte für die entsprechenden Felder verdeutlichen, daß die erste und dritte Amplitudenspanne den größten Anteil an der Ungleichverteilung tragen. Im mittleren Amplitudenbereich entsprechen sich die Beobachtungs- und Erwartungswerte nahezu.

b) Das homologe Transplantat zeigt gleichfalls eine Wertanhäufung in der mittleren Amplitudenspanne bei geringer oder mittlerer Spontanaktivität. Der Anteil dieser Werte beträgt 58,5 %.

Eine unterschiedlich starke Verteilung findet sich stattdessen im kleinsten und im größten Amplitudenbereich. Im ersteren sind 34 % und im letzteren nur 7,4 % der Werte anzutreffen.

Die χ^2 -Werte verdeutlichen hier wiederum den bedeutenden Anteil der ersten beiden Spalten an der ungleichen Verteilung, während es im höheren Amplitudenbereich zu einer guten Übereinstimmung zwischen Beobachtungs- und Erwartungswert kommt.

Gegenüber den Werten beim autologen Transplantat hat bei den homologen Transplantaten eine Verlagerung zu kleineren Amplituden bei gleich starker Spontanaktivität stattgefunden.

c) Die einfache Naht unterscheidet sich insofern von den oben erwähnten Gruppen, als bei dieser die Kumulation im Bereich der kleinsten Amplituden mit dem Schwerpunkt bei geringerer Spontanaktivität liegt. Hier findet man 47 % der Werte. In der mittleren Spalte treten 44 % und in der rechten 9 % der Werte auf. Innerhalb der Spalten ist die Tendenz zur geringeren Spontanaktivität ausgeprägt.

Die Ungleichverteilung geht bei dieser Gruppe hauptsächlich zu Lasten der Werte im Bereich der kleinen Amplituden; die mittlere und rechte Spalte zeigen weniger starke Differenzen zwischen beobachtetem und erwartetem Wert.

Insgesamt hat eine Verschiebung zu kleineren Amplituden bei gleichfalls ausgeprägter Spontanaktivität stattgefunden.

d) Die Zusammenfassung bestätigt die Einzelbeobachtung und zeigt eine starke Repräsentation der Werte im Mittelteil und eine ebenfalls gut besetzte erste Spalte.

Die χ^2 -Werte sind in der linken und rechten Spalte am größten. Die Ungleichverteilung erlaubt sogar eine Absicherung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 ‰.

3. Die histologischen Befunde.

a) Die quantitative Auswertung.

aa) Das autologe Transplantat.

Nach der zwölften Woche sind im distalen Abschnitt nur durchschnittlich 7 % weniger Nervenfasern als im proximalen des gleichen Nervenstammes vorhanden ($\bar{x}_{\text{prox.}} = 10\,993$ Nervenfasern; $\bar{x}_{\text{dist.}} = 10\,097$ Nervenfasern).

Die Standardabweichung beträgt 16,62 %, die Regenerationsquote 93,01 %. Die distale Faszikelfläche hat sich durchschnittlich weniger verringert als nach der siebzehnten Woche. Der Ischiadicus ist proximal $0,788 \text{ mm}^2$ und distal $0,592 \text{ mm}^2$ groß.

Im distalen Querschnitt lassen sich nach der siebzehnten Woche durchschnittlich 87,45 % ($\bar{x} = 10300$ Nervenfasern) der Nervenfasern des proximalen Querschnitts ($\bar{x} = 12133$ Nervenfasern) nachweisen.

Die Standardabweichung beträgt 14,63 % ($s = 1714$ Nervenfasern). Die distale Faszikelfläche ist gleichfalls kleiner geworden und umfaßt nun ($\bar{x} =$) $0,595 \text{ mm}^2$ gegenüber der proximalen Fläche von ($\bar{x} =$) $0,888 \text{ mm}^2$.

Der Unterschied der Nervenfaserzahlen zwischen dem dritten und vierten Monat ließ sich für $p = 0,05$ nicht sichern.

ab) Das homologe Transplantat.

Die distalen Nervenfaserzahlen unterschieden sich in der zwölften und siebzehnten Woche nur geringfügig ($73,96 \pm 34,24$ % und $72,62 \pm 31,22$ %; die absoluten Zahlen lauten: 6572 und 8739 Nervenfasern). Die proximalen und distalen Faszikelflächen sind zu beiden Zeitpunkten jeweils etwa gleich groß (17. Woche: prox. $0,767 \text{ mm}^2$, dist. $0,549 \text{ mm}^2$; 12. Woche: prox. $0,743 \text{ mm}^2$, dist. $0,565 \text{ mm}^2$).

Der Unterschied der Nervenfaserzahlen zwischen dem dritten und vierten Monat ist für $p = 0,05$ nicht sicher.

ac) Die End-zu-End-Naht.

Bei dieser Gruppe liegen die Nervenfaserzahlen im vierten Monat im Durchschnitt etwa 9 % höher (84 % bei $\bar{x} = 8155$ Nervenfasern distal) als am Ende des dritten Monats mit

75 % ($\bar{x} = 7717$ Nervenfasern distal). Die Faszikelflächen haben sich im Vergleich, aller Gruppen am wenigsten verändert. Sie entsprechen sich nach der zwölften und siebenzehnten Woche annähernd (17. Woche: prox. $\bar{x} = 0,78 \text{ mm}^2$, dist. $\bar{x} = 0,655 \text{ mm}^2$; 12. Woche: prox. $\bar{x} = 0,737 \text{ mm}^2$, dist. $\bar{x} = 0,613 \text{ mm}^2$).

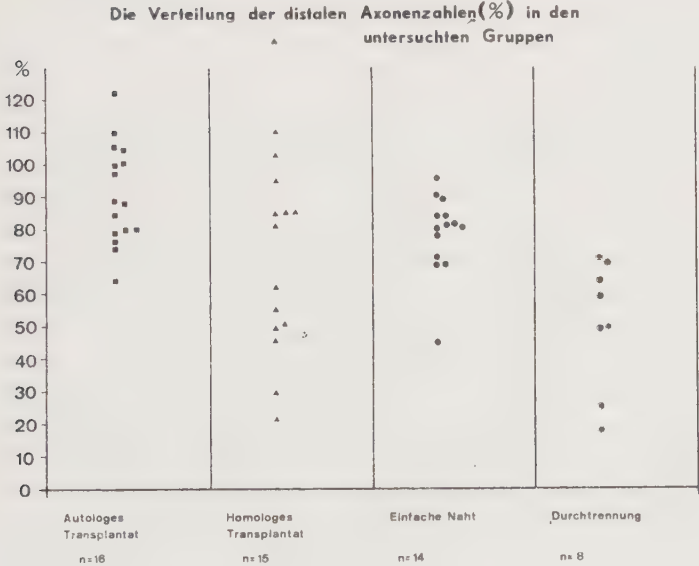


Abb. 11

Das Schaubild zeigt das Ausmaß der Regeneration in den distalen Nervenstümpfen der untersuchten Gruppen.

Der Unterschied der Nervenfasernzahlen zwischen dem dritten und vierten Monat ist für $p = 0,05$ nicht sicher.

ad) Die einfache Durchtrennung ohne Naht.

Der distale Nervenabschnitt weist nach zwölf Wochen nur ($\bar{x} =$) 50,79 % ($\bar{x} = 6130$ Nervenfasern) der proximal ausgezählten Nervenfasern ($\bar{x} = 11988$ Nervenfasern) auf.

Die Faszikelfläche ist mit $0,720 \text{ mm}^2$ nur unwesentlich kleiner als im proximalen Ischiadicusabschnitt ($\bar{x} = 0,777 \text{ mm}^2$).

Diese Gruppe wurde in die Varianzanalyse nicht mitaufgenommen.

ae) Die Beziehung zwischen der Faszikelfläche (%) und der Nervenfasernzahl (%) des distalen Querschnitts (Abb. 12).

Die verschiedenen Gruppen zeigen unterschiedlich enge Beziehungen der beiden Größen. Die deutlichste Abhängigkeit tritt beim autologen Transplantat auf. Die Streuung ist bei ihm am geringsten. Die Werte lassen erkennen, daß mit wachsender distaler Nervenfasernzahl auch die Faszikelfläche zunimmt. Die homologen Transplantate zeigen nicht diese Geschlossenheit. Die Werte streuen stark. Eine Beziehung ist nicht ersichtlich; es sind viele Nervenfasern in kleinen Faszikelflächen und auch wenig Nervenfasern in großen Faszikelflächen gezählt worden. Die Werte gruppieren sich bei der einfachen Naht ziemlich geschlossen; die Streuung ist geringer als bei der vorherigen Gruppe.

Die durchtrennten Nervenfasern bieten eine ähnliche Werteanordnung wie die autologen Transplantate, nur sind diese in den Bereich kleinerer Nervenfasernzahlen (%) verschoben.

Die Werte der zwölf- und siebzehn Wochen alten Tiere zeigen keine unterschiedliche Verteilung innerhalb der Gruppen. (Siehe dazu die statistischen Berechnungen.)

Die Beziehung zwischen der Faszikelfläche (%) und der Anzahl der distalen Nervenfasern

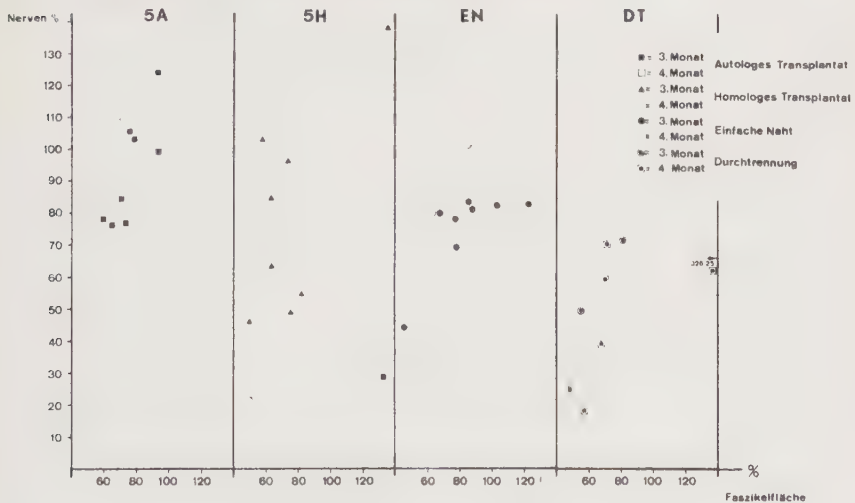


Abb. 12

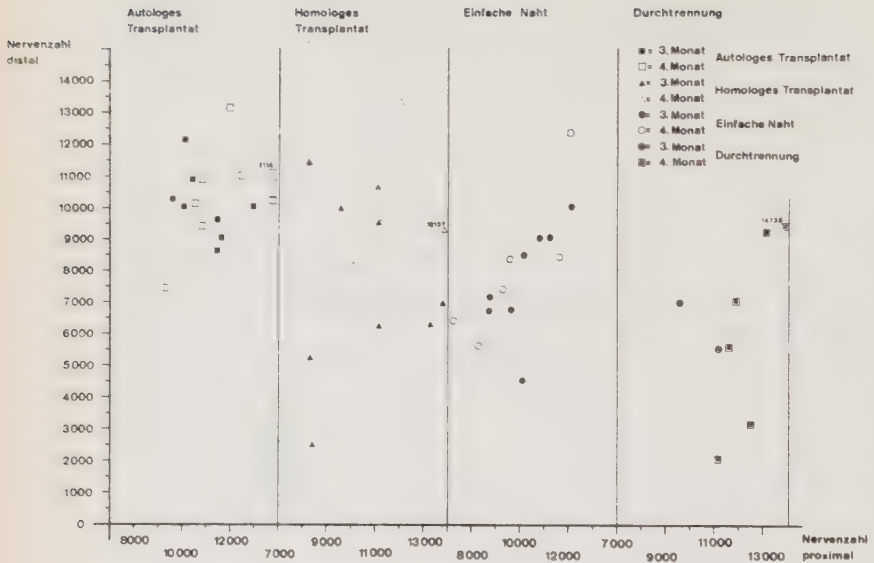


Abb. 13

Die Zahl der Nervenfasern im distalen Nervenstumpf soll immer im Zusammenhang mit der Anzahl der Nervenfasern im proximalen Anteil gesehen werden. Das autologe Transplantat imponiert gegenüber den anderen Gruppen durch eine relative Geschlossenheit der Regenerationsquoten.

af) Die Wertetabellen und die Diagramme der Nervenzählung.

AUTOLOGES TRANSPLANTAT (3. Monat)

Versuchs- nummer	Prox.Faszikel- fläche (mm ²)	Dist.Faszikel- fläche (mm ²)	F %	nQ prox.	nQ dist.	Nervenfaser- zahl prox.	Nervenfaser- zahl dist.	Dist.Nerven- faserzahl %
425	0,750	0,480	64,0	6	5	11404	8580	75,23
427	0,818	0,603	73,74	8	5	13034	10071	77,26
443	0,640	0,486	75,93	5	4	9731	10272	105,56
446	0,691	0,642	92,77	5	5	10135	12199	120,36
452	0,896	0,528	59,4	8	5	11612	9065	78,07
462	0,880	0,613	69,66	8	5	11454	9644	84,20
463	0,861	0,669	77,81	8	5	10460	10902	104,22
467	0,768	0,720	93,75	6	6	10115	10044	99,24

n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
$\bar{x} = 0,788 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 0,592 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 75,758 \%$	$\bar{x} = 10993$	$\bar{x} = 10097,12$
s = 0,094 mm ²	s = 0,094 mm ²	s = 12,39 %	s = 1089	s = 1113
				s = 16,629 %

AUTOLOGES TRANSPLANTAT (4. Monat)

Versuchs- nummer	Prox.Faszikel- fläche (mm ²)	Dist.Faszikel- fläche (mm ²)	F %	nQ prox. dist.	nQ Nervenfaser- zahl prox.	Nervenfaser- zahl dist.	Dist.Nerven- faserzahl %
410	0,793	0,533	67,34	6	5	12061	109,13
424	0,671	0,501	74,7	5	5	10415	97,50
428	1,637	0,866	56,34	12	8	13888	73,50
429	0,766	0,550	71,7	6	5	9357	79,35
430	0,671	0,637	95,08	6	6	10857	100,02
442	0,710	0,550	77,46	6	5	12528	87,82
445	1,248	0,604	48,4	10	6	17114	64,87
447	0,707	0,516	73,12	6	6	10849	87,42

n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
$\bar{x} = 0,8882 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 0,5952 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 70,51 \%$	$\bar{x} = 12133,08$	$\bar{x} = 10300$
s = 0,3238 mm ²	s = 0,118 mm ²	s = 14,03 %	s = 2449	s = 1741,37
				s = 87,45 %
				s = 14,63 %

HOMOLOGES TRANSPLANTAT (3. Monat)

Versuchs- nummer	Prox. Faszikel- fläche (mm ²)	Dist. Faszikel- fläche (mm ²)	F %	nQ prox. dist.	Nervenfaser- zahl prox.	Nervenfaser- zahl dist.	Dist. Nerven- faserzahl %
415	0,713	0,403	56,66	6	5	9643	103,19
418	0,495	0,661	133,73	5	6	8251	138,08
422	0,707	0,447	63,22	7	5	11241	84,74
423	0,763	0,556	72,77	6	5	11078	95,84
431	1,040	0,523	50,28	9	6	13342	46,9
434	0,571	0,749	131,11	5	6	8453	29,06
439	1,013	0,750	74,25	9	7	13949	49,35
457	0,659	0,410	62,27	6	5	8353	62,82
459	0,727	0,584	80,3	7	5	11198	55,73

n = 9	n = 9	n = 9	n = 9	n = 9
$\bar{x} = 0,7434 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 0,5652 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 80,51 \%$	$\bar{x} = 10612$	$\bar{x} = 6571$
s = 0,1813 mm ²	s = 0,1341 mm ²	s = 30,83 %	s = 2116	s = 3741
				s = 34,24 %

HOMOLOGES TRANSPLANTAT (4. Monat)

Versuchs- nummer	Prox.Faszikel- fläche (mm ²)	Dist.Faszikel- fläche (mm ²)	F %	nQ prox.	nQ dist.	Nervenfaser- zahl prox.	Nervenfaser- zahl dist.	Dist.Nerven- faserzahl %
416	0,802	0,944	117,7	7	8	12088	13356	110,49
421	0,599	0,555	92,65	5	5	10042	8175	81,40
433	0,733	0,363	49,65	6	3	12483	2726	21,83
436	0,651	0,502	76,99	5	5	10328	9283	85,73
437	0,733	0,421	57,43	6	4	11226	9570	85,24
438	1,088	0,513	47,15	9	5	18157	9326	51,36

n = 6	n = 6	n = 6	n = 6
$\bar{x} = 0,7679 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 0,5499 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 73,59 \%$	$\bar{x} = 8739,3$
s = 0,1729 mm ²	s = 0,205 mm ²	s = 27,7 %	s = 3438
			$\bar{x} = 72,67 \%$
			s = 31,22 %

EINFACHE NAHT (3. Monat)

Versuchs- nummer	Prox.Faszikel- fläche (mm ²)	Dist.Faszikel- fläche (mm ²)	F %	nQ prox. dist.	nQ zahl prox.	Nervenfaser- zahl dist.	Nervenfaser- zahl dist.	Dist.Nerven- faserzahl %
415	0,762	0,335	44,09	6	3	10291	4549	44,20
418	0,732	0,618	84,56	5,5	4,5	10824	9037	83,49
423	0,711	0,479	67,27	5	4	11295	9039	80,02
431	0,788	0,628	79,69	6	5	9633	6715	69,70
434	0,639	0,550	86,07	5	4	8724	7132	81,75
439	0,835	0,853	102,27	6	6	12158	10060	82,74
457	0,671	0,525	78,27	5	4	8624	6730	78,03
459	0,762	0,923	121,10	6	7	10129	8474	83,66

n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
$\bar{x} = 0,737 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 0,613 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 82,91 \%$	$\bar{x} = 10210$	$\bar{x} = 75,44 \%$
s = 0,063 mm ²	s = 0,194 mm ²	s = 22,77 %	s = 1220	s = 1769
				s = 13,43 %

EINFACHE NAHT (4. Monat)

Versuchs- nummer	Prox.Faszikel- fläche (mm ²)	Dist.Faszikel- fläche (mm ²)	F %	nQ prox. dist.	Nervenfaser- zahl prox.	Nervenfaser- zahl dist.	Dist.Nerven- faserzahl %
416	1,240	1,047	84,43	9 8	12177	12376	101,63
421	0,6919	0,443	64,16	5 3	9209	7481	81,25
433	0,595	0,514	86,24	5 4	9462	8458	89,38
436	0,612	0,793	129,36	4,5 6	8286	5686	68,62
437	0,620	0,496	80,50	4,5 4	7117	6463	90,81
438	0,921	0,642	69,78	7 5	11688	8463	72,40

n = 6	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6
$\bar{x} = 0,780 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 0,655 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 85,74 \%$	$\bar{x} = 9657$	$\bar{x} = 84,01 \%$
s = 0,254 mm ²	s = 0,230 mm ²	s = 23,03 %	s = 1952	s = 12,37 %

EINFACHE DURCHTRENNUNG OHNE NAHT (3. Monat)

Versuchs- nummer	Prox.Faszikel- fläche (mm ²)	Dist.Faszikel- fläche (mm ²)	F %	nQ prox. dist.	nQ zahl prox.	Nervenfaser- zahl dist.	Nervenfaser- zahl prox.	Dist.Nerven- faserzahl %
li 449	0,627	0,504	80,38	6	5	9756	6931	71,04
re 449	0,771	0,420	54,6	7	5	11241	5562	49,47
li 450	0,855	0,576	67,36	8	5	11523	5626	48,82
re 450	0,925	0,676	73,18	8	6	13167	9204	69,90
li 451	0,728	0,5084	69,78	6	5	11925	7056	59,16
re 451	0,678	2,212	326,25	6	18	14738	9446	64,09
li 456	0,811	0,468	57,63	8	5	11056	2041	18,46
re 456	0,825	0,395		8	5	12502	3181	25,44

n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
$\bar{x} = 0,7778 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 0,7203 \text{ mm}^2$	$\bar{x} = 97,14 \%$	$\bar{x} = 11988$	$\bar{x} = 6130$
s = 0,0979 mm ²	s = 0,6095 mm ²	s = 93,18 %	s = 1504	s = 2616
				s = 50,79 %
				s = 19,69 %

Die statistische Auswertung der Nervenfaserzählung.

	12.Woche	17.Woche	12.+17.Woche
$\bar{x}$ für 5A (n)	93,0175 (8)	87,4512 (8)	90,2343 (16)
5H (n)	73,9666 (9)	72,6750 (6)	73,4500 (15)
EN (n)	75,4487 (8)	84,0116 (6)	79,1185 (14)
SAQ _{innerhalb}	12 569,0789	7 138,10909	20 100,21158
MAQ _{innerhalb}	571,3217	419,88877	478,57646
Freiheitsgrad	22	17	42
SAQ _{zwischen}	1 841,6743	783,73657	2 267,49692
MAQ _{zwischen}	920,8371	391,86828	1 133,74846
Freiheitsgrad	2	2	2
SAQ _{insgesamt}	14 410,7532	7 921,84566	22 367,70850
Freiheitsgrad	24	19	44
Prüfgröße F	1,6117	0,93326	2,36900
Signifikanzschranke			
p = 0,05	3,44	3,59	3,22
p = 0,01	5,72	6,11	5,15
Signifikanz	-	-	-

Der Unterschied zwischen den Gruppen ist in der zwölften und siebzehnten Woche als auch nach Zusammenfassung aller Gruppenwerte für die angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten nicht sicher.

ag) Der Zusammenhang zwischen der Nervenfaserzahl (%) und der Amplitude des Muskelsummenpotentials.

Die drei und vier Monate alten Untersuchungsgruppen wurden bei dieser Gegenüberstellung zusammengefaßt. Wir verglichen jeweils innerhalb einer Gruppe die Amplituden der Tiere mit hohen Nervenfaserzahlen mit den Amplituden der Tiere mit geringeren Nervenfaserzahlen (in Prozent).

Als Grenzwert setzten wir für die autologen und homologen Transplantate eine Nervenfaserzahl von 84,5 % und bei der einfachen Nervennaht eine von 80,0 % fest.

Die Signifikanzbestimmung erfolgte mit Hilfe des t-Tests.

Autologes Transplantat:

Nervenfaserzahl (%)	Amplitude (mV)	Nervenfaserzahl (%)	Amplitude (mV)
<u>> 84,5 %</u>		<u><84,5 %</u>	
105,56	2,7	78,07	2,3
120,36	5,0	84,2	2,8
104,22	3,2	75,25	3,0
99,29	2,5	77,26	3,8
109,13	1,5	64,87	2,7
97,5	4,1	73,5	2,4
100,02	2,4	79,35	2,2
87,82	4,2		
87,42	8,5		
$\bar{x} = 101,25 \%$	$\bar{x} = 3,778 \text{ mV}$	$\bar{x} = 76,06 \%$	$\bar{x} = 2,747 \text{ mV}$
$s = 10,29 \%$	$s = 2,07 \text{ mV}$	$s = 5,99 \%$	$s = 0,552 \text{ mV}$
$n = 9$	$n = 9$	$n = 7$	$n = 7$

errechneter t-Wert	1,2928
tabellierter Grenzwert für $p = 0,05$	1,7613
Auffälligkeit	-

Homologes Transplantat:

Nervenfaserzahl (%)	Amplitude (mV)	Nervenfaserzahl (%)	Amplitude (mV)
<u>>84,5 %</u>		<u><84,5 %</u>	
103,19	2,3	46,9	2,0
138,08	2,3	29,05	2,6
84,7	2,0	49,35	5,0
95,84	2,8	62,82	3,8
110,49	3,0	55,73	2,55
85,73	2,5	51,36	2,5
85,24	2,8	21,83	2,0
		81,4	1,6
$\bar{x} = 100,47 \%$	$\bar{x} = 2,52 \text{ mV}$	$\bar{x} = 49,8 \%$	$\bar{x} = 2,75 \text{ mV}$
$s = 19,32 \%$	$s = 0,36 \text{ mV}$	$s = 18,62 \%$	$s = 1,11 \text{ mV}$
$n = 7$	$n = 7$	$n = 8$	$n = 8$

errechneter t-Wert 0,5002

tabellierter Grenzwert für $p = 0,05$ 1,7709

Auffälligkeit -

Einfache Naht:

Nervenfaserzahl (%)	Amplitude (mV)	Nervenfaserzahl (%)	Amplitude (mV)
<u>>80,0 %</u>		<u><80,0 %</u>	
83,49	1,6	44,2	2,5
80,02	2,0	69,7	2,0
81,75	1,2	78,03	2,3
82,74	2,2	68,62	0,55
83,66	0,1	72,4	8,0
101,6	2,5		
81,23	1,6		
89,58	1,5		
90,81	5,5		

$\bar{x} = 86,10 \%$	$\bar{x} = 2,02 \text{ mV}$	$\bar{x} = 66,59 \%$	$\bar{x} = 2,97 \text{ mV}$
$s = 6,88 \%$	$s = 1,47 \text{ mV}$	$s = 13,03 \%$	$s = 2,89 \text{ mV}$
$n = 9$	$n = 9$	$n = 5$	$n = 5$

errechneter t-Wert	-0,9196
tabellierter Grenzwert für $p = 0,05$	1,7823
Auffälligkeit	-

In keiner der drei Gruppen ließ sich der Zusammenhang für $p = 0,05$ statistisch absichern.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß beim autologen Transplantat in dem Kollektiv mit größeren Nervenfasernzahlen die Amplitude des Muskelsummenpotentials ebenfalls größer war als in dem Vergleichskollektiv. Die Differenz beträgt etwas mehr als 1 mV, die Streuung ist aber sehr groß und läßt keine gesicherte Aussage zu.

Der Vergleich innerhalb der Gruppe der homologen Transplantate und der einfachen Naht führt zu anderen Ergebnissen. Hier treten sogar in den Kollektiven mit kleineren Nervenfasernzahlen durchschnittlich höhere Amplituden auf, als in dem Kollektiv mit den höheren Nervenfasernzahlen.

Für die statistische Glaubwürdigkeit der Befunde gilt in diesen beiden Fällen das gleiche wie beim autologen Transplantat.

ah) Der Zusammenhang zwischen der provozierbaren Willküraktivität und der Nervenfaserzahl.

Autologes Transplantat:

mit provozierbarer Willküraktivität		ohne provozierbare Willküraktivität	
Tier-Nr.	Nervenfaserzahl %	Tier-Nr.	Nervenfaserzahl %
425	75,23	427	77,26
443	105,56	452	78,07
446	120,36	462	84,2
463	104,22	467	99,29
430	100,2	424	97,5
442	87,82	428	73,5
447	87,42	429	79,35
410	109,13	445	64,87
$\bar{x} = 98,7425 \%$		$\bar{x} = 81,755 \%$	
$s = 14,413 \%$		$s = 11,67 \%$	
$n = 8$		$n = 8$	

errechneter t-Wert	2,5903
Signifikanzschranke für $p = 0,05$	1,7613
Signifikanz für $p = 0,05$	+

Diese Untersuchung dient dem Nachweis, ob zum Zeitpunkt der zwölften und siebzehnten Woche (diese beiden Gruppen wurden zusammengefaßt) eine Beziehung zwischen provozierbarer Willküraktivität und höherer Nervenfaserzahl (%) einerseits und nicht provozierbarer Willküraktivität und kleinerer Nervenfaserzahl (%) andererseits besteht.

Innerhalb der Gruppen wurden die Tiere nach dem Kriterium der Willküraktivität einem der beiden Kollektive zugeordnet.

Homologes Transplantat:

mit provozierbarer Willküraktivität		ohne provozierbare Willküraktivität	
Tier-Nr.	Nervenfaserzahl %	Tier-Nr.	Nervenfaserzahl %
418	138,08	415	103,19
422	84,74	431	46,9
423	95,84	434	29,05
457	62,82	439	49,35
459	55,73	433	21,83
416	110,48	437	85,24
421	81,4	438	51,36
436	85,73		
$\bar{x} = 89,35 \%$		$\bar{x} = 55,2742 \%$	
$s = 26,17 \%$		$s = 29,21 \%$	
$n = 8$		$n = 7$	

errechneter t-Wert	2,3844
Signifikanzschranke für $p = 0,05$	1,7613
Signifikanz für $p = 0,05$	+

Einfache Naht:

Die Werteverteilung in dieser Gruppe erlaubt keine statistische Auswertung.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Autologes Transplantat:

Die durchschnittlichen Nervenfaserzahlen (%) liegen bei vorhandener Willküraktivität etwa 17 % höher als in den Nerven ohne Willküraktivität.

Der Unterschied ist für $p = 0,05$ sicher. Die Beziehung der Nervenfasernzahl (%) zur Willküraktivität ist in dieser Gruppe statistisch auffällig.

Homologes Transplantat:

Die Differenz der durchschnittlichen Nervenfasernzahl der beiden Kollektive ist mit etwa 34 % beachtlich, die Standardabweichung ist jedoch auch beträchtlich.

Der t-Wert für diese Gruppen überschreitet die Signifikanzschranke für $p = 0,05$.

Der Zusammenhang zwischen Nervenfasernzahl und Willküraktivität ist auch hier statistisch auffällig.

b) Die histologischen Befunde an den Längsschnitten.

ba) Die autologen Transplantate.

baa) Zwei Monate alte Transplantate.

Im proximalen Nervenstumpf hat eine sichtbare Zellvermehrung stattgefunden. Es sind Zellen mit stark basophilen und homogen angefärbten runden Nuclei, andere haben ovale bis längliche, stabförmige Kerne mit hellem Karyoplasma. Spindelförmige Zellkerne sind in der Minderheit. Zwischen den Nervenfasern liegen zumeist optisch leere ovoide Hohlräume, die gelegentlich mit einer flockigen und unstrukturierten Substanz angefüllt sind. An der proximalen und distalen Nahtstelle ist das Perineurium stellenweise verdickt und in einzelne Lamellen aufgesplittert, zwischen die sich Bindegewebe geschoben hat.

Bei anderen Präparaten ist das Hüllgewebe so gleichmäßig und wenig verändert, daß nur das Nahtmaterial den Adaptationspunkt anzeigt.

Die Transplantate sind reizlos eingehellt. Die Zeichen einer Abstoßungsreaktion fehlen. Die Nervenfasern sprossen unter Beibehaltung der faszikulären Anordnung von proximal aus, obwohl es an den Nahtstellen häufig zu kleineren Verwerfungen kommt.

Die Faszikel sind im Transplantat nicht durch einsprossendes oder zirkulär angeordnetes und komprimierendes Bindegewebe eingeengt. Die Faszikeldurchmesser bleiben erhalten. In einigen Längsschnitten war der Durchmesser im Transplantat sogar größer, ohne daß vermehrt Endoneurium gebildet worden wäre. Ein Ödem konnte in diesen Fällen auch nicht beobachtet werden. Es darf angenommen werden, daß diese Kaliberunterschiede auf verschiedenen Faszikeldurchmessern des rechten und linken Ischiadicus beruhen.

Das Transplantat ist meist gleichmäßig dicht neurotisiert. Ist das endoneurale Gewebe nur unwesentlich vermehrt, so ist die Anordnung der Nervenfasern und Hanken-Büngnerschen Bänder geordnet wie im distalen Nervenstumpf.

Tritt dagegen derberes Bindegewebe auf, dann wachsen die Nervenfasern in kleineren Bündeln durch das Transplantat. Deren Längsorientierung ist dabei in der Nähe des Perineuriums beständiger als im Zentrum des Transplantates, wo die Nervenfaserbündel von dem Bindegewebe abgedrängt werden.

Die Abbauprodukte der alten Myelinscheiden als Folge der Wallerschen Degeneration sind auch im autologen Transplantat vorhanden. Im Epineurium des Transplantates und des distalen Nervenstumpfes stellen sich mit der Neurofibrillenversilberung deutlich vereinzelt kleine aberrierende Nervenfaserbündel dar. Diese verlaufen in der Mehrzahl von proximal nach distal.

Das Endoneurium ist distal zellreicher als in gesunden Nerven. Die aus dem Transplantat eingetretenen Nervenfasern passen sich der vorgegebenen Faszikelstruktur an. Die Versilberungstechnik läßt die zarten Neurofibrillenbündel in paralleler Anordnung erkennen.

bab) Drei Monate alte Transplantate.

Auffällige Veränderungen haben in den weiteren vier Wochen nicht stattgefunden.

Im Transplantat sind noch reichlich Zellen vorhanden, weniger jedoch im proximalen und distalen Stumpf. Der Bindegewebsanteil ist im Transplantat im Vergleich zu den Nervenstümpfen vermehrt. Orangenfarbene Gewebsbezirke (VAN GIESON) deuten auf stellenweise jüngerer kollagenes Faserwerk hin. War das Perineurium durch die Naht nicht lückenlos adaptiert, so sproßt durch diesen Defekt von außen zell- und gefäßreiches Bindegewebe in den Faszikel ein und lenkt einen Teil der Nervenfasern ab beziehungsweise um.

Andererseits treten an dieser Stelle auch Nervenfasern aus, die sich im weiteren Verlauf mit einer perineuriumähnlichen Hülle umgeben. Die Wirkung des Bindegewebes als Barriere für die Nervenfasern scheint jedoch begrenzt zu sein.

Es ließ sich in keinem Präparat eine Narbenplatte an den Nahtstellen nachweisen. Die ins Transplantat vorgewachsenen Nervenbündel scheinen selbst ein Hindernis für das weitere Vordringen des Bindegewebes in den Nerven zu sein.

Das Perineurium zeigt kein wesentlich anderes Bild als am Ende des zweiten Monats. Ovoide Markballen sind immer noch vorhanden, teilweise mit Schaumzellen in der Umgebung. Die Neurofibrillen sind noch zart und in ihrer Anordnung nicht merklich verändert. Sie liegen zum Teil in ähnlich gefärbten bandartigen Formationen.

bac) Vier Monate alte Transplantate.

Der Reifungsprozeß der Markscheiden ist im Vergleich zu den neun Wochen alten Transplantaten merklich vorangeschritten. Die Neurofibrillenbündel scheinen weiter auseinander zu liegen als in den jüngeren Präparaten. Aber auch noch nach dieser Zeit sind die Überreste alter Markballen im Endoneurium vorzufinden. Neben diesen werden "digestion-chambers" kleineren Ausmaßes beobachtet, deren Inhalt feiner strukturiert ist. Möglicherweise stellen dies jüngere Degenerationsprodukte dar.

Das Endoneurium färbt sich mit der VAN GIESON-Färbung im Transplantat und im proximalen und distalen Stumpf gleichermaßen einheitlich an. Um einige Gefäße liegen Gruppen von rundkernigen Zellen und Leukozyten; entzündliche Gewebseinschmelzungen werden nicht beobachtet.

Das Perineurium ist bei den Transplantaten in Bezug auf seine Kontinuität und Dicke unterschiedlich. Gelegentlich ist es dicker als im gesunden Nervenabschnitt. Zwischen die perineuralen Lamellen schichtet sich septenartig jüngeres Bindegewebe. In einem Präparat (Nr. 445) stellt sich eine dünne, lockere Bindegewebsplatte dar, an der sich einige Nervenfaserbündel aufknäueln.

Die Kontinuität des Faszikels wird dadurch aber nicht zerstört. In einem einzigen Fall wurde beobachtet, daß das einwuchernde Bindegewebe die Regeneration stark einschränkt. Der Nerv (Nr. 428) ist auf einer kurzen Strecke von verdicktem Hüll- und Bindegewebe zirkulär umgeben und taillenartig komprimiert. An der gleichen Stelle schiebt sich von der Seite, an der das Perineurium durch das Trauma aufgerissen wurde, eine dichte Bindegewebszunge quer durch den Faszikel.

Die einsprossenden Nervenfasern verfilzen sich dort zwischen dem kollagenen Gewebe und neurotisieren ungleichmäßig das distale Nervenstück.

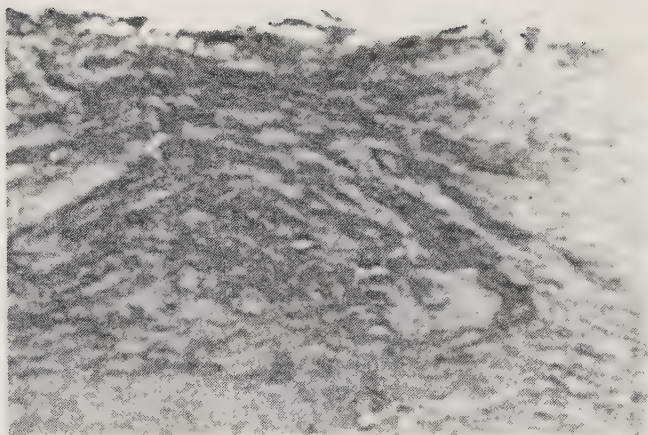


Abb. 14

Zwei Monate altes homologes Transplantat mit massiver Bindegewebsneubildung an der distalen Nahtstelle. Die von proximal (linke Bildseite) einsprossenden Nervenfasern vermögen die Narbenbarriere nicht zu durchdringen und bilden zahlreiche Mikroneurome. Färbung nach VAN GIESON; Vergrößerung 4 x 10.

bb) Die homologen Transplantate.

bba) Zwei Monate alte Transplantate.

Der Übergang zum Transplantat und von diesem zum distalen Stumpf ist zumeist gut sichtbar. Das Perineurium ist hier verdickt und ragt bei einigen Längsschnitten zapfenförmig in das Transplantat. Das Epineurium hat proliferiert, ist locker und sehr zellreich. Die Vaskularisation ist gut, bei einigen Nerven sogar auffällig dicht.

Im homologen Transplantat sind zahlreiche Kapillarsprossen und größere Gefäße. Im Endoneurium liegen Zellen mit spindelförmigem Kern, andere besitzen einen großen, blassen

und rundlichen Nukleus mit deutlichem Nukleolus.

Lymphozyten trifft man im ganzen Transplantat vereinzelt an. Die Organisation und Neurotisation des Transplantates kann offensichtlich auf zwei unterschiedliche Arten erfolgen. Es kann einmal einseitig in der ganzen Länge des Transplantates derbes Bindegewebe in sein Lumen vordringen, wobei dieses von der Auflagefläche des Transplantates aus einwächst; zum anderen bilden sich starke Bindegewebsbalken im Zentrum. Das letztere tritt auf, wenn das Transplantat vom neugebildeten Hüllgewebe des Nerven gleichmäßig umgeben worden ist. Das Neurotisationsmuster ändert sich auch dementsprechend.

Im ersten Fall gelangen die Nervenfasern in größeren Bündeln mit erheblichen Abweichungen und Verlagerungen im Transplantat in den distalen Stumpf. Kleinere Bündel und einzelne Nerven wachsen in das Bindegewebe ein, laufen rückwärts, schlängeln sich spiralförmig und bleiben schließlich zwischen alten Fasermassen als kleinere oder größere Neurome liegen.

Bei der zentralen Bindegewebsbildung drängen sich die zerteilten Nervenfaserbündel zwischen dieser und dem Perineurium zusammen. Sie laufen verhältnismäßig geordnet und nähern sich weiter distal wieder aneinander an. Die Versilberung nach BODIAN läßt aber auch bei dieser Faseranordnung ein wirr verwobenes Neurofibrillenmuster sichtbar werden.

In vier Längsschnitten dieser Serie (Nr. 453, 469, 470 und 477) treten Infiltrationen und multiple Einschmelzungen auf; in diesen Gewebsspalten liegen Histiozyten, Lymphozyten und Makrophagen mit Vakuolen im Zytoplasma. Die Infiltrationen durchsetzen aber nicht das ganze Transplantat. Sie liegen entweder innerhalb des ehemaligen, nun fibrosierten Perineuriums oder an der Grenze zwischen dem Organisationsgewebe und dem homologen Transplantat, das bereits neurotisiert ist. In

dieser Gewebszone sind auch (HE-Färbung) graue Fasern mit Gruppierungen von Fremdkörperriesenzellen und Lymphozyten vorhanden. Es handelt sich hier wahrscheinlich um homologes Material im Zustand des Abbaues.

Mit der VAN GIESON-Färbung stellt sich (Nr. 453) ein bläulich gefärbtes, mycelartiges Gebilde dar, um das sich ebenfalls Lymphozyten und Makrophagen, aber auch einige Leukozyten sammeln. Ob diese beiden Strukturen identisch sind, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Die organisierten Transplantatbezirke bestehen aus einer regellos angeordneten zellarmen Bindegewebstextur. In ihnen verlaufen gleichermaßen ungeordnet Proliferationsbänder aus SCHWANNschen Zellen und durch Silberimprägnation darstellbare zarte Neurofibrillen. Die proximale Faszikelstruktur ist in diesen Nerven weitgehend aufgehoben und die distale Gruppierung zu neuen Faszikeln erfolgt mehr zufällig. In den distalen Nervenstümpfen findet man noch viele Abbauprodukte alter Myelinscheiden (Nr. 469) und dünne Faszikel. Die HANKEN-BÜNGNERSchen Bänder scheinen vermindert zu sein.

bbb) Drei Monate alte Transplantate.

Die Zellinfiltrationen sind zu diesem Zeitpunkt sehr ausgeprägt. Die Fibrosierung der Transplantate ist fortgeschritten und führt zur Ausbildung sich riegelförmig in die Transplantate vorschiebender Bindegewebszungen.

Dadurch bieten sich ähnliche Bilder wie bei der vorigen Serie. Einerseits zerteilen sich die Faszikel in diesem Hindernis und verknäueln sich im kollagenen Gewebe, andererseits findet an den nicht indurierten Transplantatseiten eine gleichmäßige und gute Neurotisation statt. Dementsprechend ist im distalen Nervenstumpf der Nervenfaseranteil in den verschiedenen Faszikeln unterschiedlich.

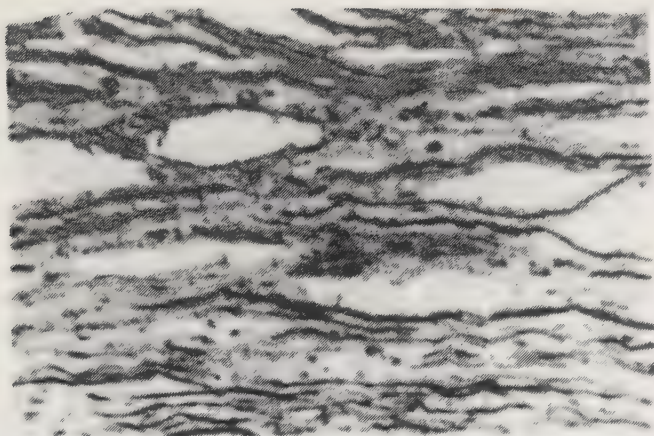


Abb. 15

Legende siehe Seite 92

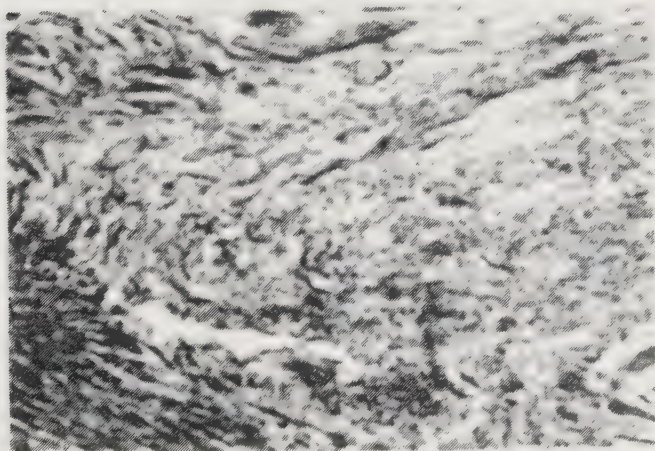


Abb. 16

Legende siehe Seite 92

Legende zu Abb. 15

Neurofibrillenfärbung nach BODIAN im autologen Transplantat. Vergrößerung 25 x 10; Tier Nr. 486. Das Transplantat ist dicht neurotisiert mit geradlinig sprossenden neuen Nervenfasern. Ovoide Degenerationsprodukte sind noch zu erkennen.

Legende zu Abb. 16

Homologes Transplantat (Tier Nr. 453); HE-Färbung; Vergrößerung 10 x 10. Im Transplantat liegen gruppiert Makrophagen und Riesenzellen (mehrkernig). Der infiltrierte Bezirk ist nicht neurotisiert und mit faserreichem Bindegewebe durchsetzt. Das homologe Interponat ist an dieser Stelle vollständig durch empfängereigenes Gewebe ersetzt.

bbc) Vier Monate alte Transplantate.

Die Zellinfiltrationen sind weitgehend zurückgegangen und haben einer ausgiebigen bindegewebigen Organisation Platz gemacht.

Vereinzelt liegen noch Lymphozyten im fibrosierten Gewebe. Die Nervenfasern laufen in kleine Bündel aufgesplittert (Nr. 421) durch das Transplantat.

Das Endoneurium des distalen Stumpfes ist stärker fibrosiert und gefäßarm bei einigen Präparaten, in anderen findet sich (Nr. 436) eine gleichmäßig dichte Reinnervation.

bc) Die End-zu-End-Naht.

bca) Zwei Monate alte Präparate.

Proliferierende Ersatzprozesse treten im Nahtbereich und im Hüllgewebe der Nerven nicht auf.

Die Nahtstellen zeigen fast kontinuierliche Übergänge der Nervenfasern von proximal nach distal. Kleinere Aberrationen finden an zu tief gelagertem Nahtmaterial statt. Die Aufsplitterung der proximalen Faszikel in kleinere Bündel ist nur gering ausgeprägt oder bleibt bei genauer Adaptation ganz aus. Das Epineurium ist nicht vermehrt und das Perineurium zeigt keine Unterbrechung. Demzufolge erfolgt bei diesen Nerven auch kein Bindegewebeinbruch. In anderen Präparaten ist die ungenügende Adaptation oder die unvollkommene Kongruenz der Faszikel die Ursache für die Ausbildung kleinerer Neurome und der Aberration von Faserbündeln. Im Falle der ungenauen Adaptation ist die Verwerfung der Neurofibrillen mit der Versilberungstechnik nach BODIAN gut darstellbar. Das proximale Perineurium (Nr. 477) gewinnt zwar Anschluß an das distale, splittet sich aber dabei auf und septiert die auswachsenden proximalen Nervenfasern. Im Zentrum der Faszikel (Nr. 461) haben sich kleinere, längs verlaufende Bindegewebsstreifen gebildet. Im Hüllgewebe verlaufen einige fehlgeleitete Nervenfaserbündel.

Die Unterbrechung des Perineuriums führt auch bei der einfachen Naht zur Einsprossung von Bindegewebe. Der betroffene Faszikel wird an der Nahtstelle zirkulär (Nr. 469) durch das riegelartig vordringende Gewebe abgeschnürt. Das Bindegewebe außerhalb des Perineuriums ist bei der VAN GIESON-Färbung homogen rot angefärbt und zellarm; im Faszikel befindet es sich noch im Reifestadium. Die kollagenen Fasern verschieben sich proximal zwischen die dortigen Nervenfasern und bilden Septen. Distal der Nahtstelle hat sich ein lockeres Fasernetz mit vorwiegender Längsorientierung ausgebildet. In den distalen Nervenstümpfen liegen zahlreiche Markballen.

bcb) Drei Monate alte Präparate.

Die eingetretenen Veränderungen sind nur unwesentlich. Die Bindegewebsreifung ist zu diesem Zeitpunkt bereits weitgehend abgeschlossen. Die endoneurale Fibrose ist bei guter Kongruenz der Faszikel nur mäßig, manchmal sogar nicht feststellbar (Nr. 471).

Die im Nahtbereich sich gruppierenden Nervenfaserbündel sind mächtiger als im homologen Transplantat oder in der Bindegewebsbrücke nach einfacher Durchtrennung.

Kaliberunterschiede der Faszikel als auch der Endoneuralrohre sind proximal und distal der Nahtstelle nicht feststellbar. Das Perineurium zeigt eine leichte Verdickung (Nr. 471) an der Durchtrennungsstelle. Die Auftreibung der Nerven im Bereich der Anastomose, die bei makroskopischer Beurteilung ein Neurom vermuten lassen, führen bei manchen Präparaten bei der histologischen Untersuchung zu einem anderen Ergebnis.

Es zeigt (Nr. 459) sich, daß die Verdickung durch Wucherungen des Epineuriums und anderen Bindegewebes zwischen den Faszikeln zustande kommen kann.

Die Degenerationsprodukte der Myelinscheiden sind im distalen Stumpf und vereinzelt auch proximal noch erhalten.

bcc) Vier Monate alte Präparate.

Die Nervenfasern haben gegenüber den zwei Monate alten Präparaten deutlich im Kaliber zugenommen.

Die proliferativen Bindegewebsprozesse sind zum Stillstand gekommen.

Die Markballen im distalen Stumpf sind immer noch nicht vollständig abgebaut.

bd) Die einfache Durchtrennung (ED) ohne Nervennaht.

Die Beschreibung dieser histologischen Transplantate bleibt insofern unvollkommen, als die Neurotisation des

distalen Nervenstumpfes die unterschiedlichsten Formen annehmen kann. Die Beobachtungen an den einzelnen Nerven werden deshalb getrennt dargestellt.

bda) Die Gewebsbrücke zwischen den beiden Nervenstümpfen (Nr. 456 li. und Nr. 449) ist sanduhrglasförmig ausgezogen. Sie besteht aus altem, nicht zu dichtem Bindegewebe, das keine Grenzlamelle gegenüber dem umliegenden Gewebe ausgebildet hat. In dem Verbindungsstück sind sehr kleine und zarte Nervenfaserbündel und Zellbänder aus SCHWANNschen Zellen in longitudinaler und nahezu paralleler Anordnung vorhanden. Aberrierende Fasern findet man in diesem Stück selten.

Der Übergang zum distalen Stumpf ist durch die Aufhebung des regelrechten Faserverlaufs und der stärkeren Einbeziehung von Bindegewebe gekennzeichnet.

Die nicht reinnervierten Faszikel sind mit lockerem, hauptsächlich longitudinal angeordnetem kollagenem Gewebe ausgefüllt. Bei erfolgter Reinnervation ist der Faserverlauf wie in anderen distalen Nervenstümpfen. Die endoneurale Fibrose ist jedoch ausgiebiger.

bdb) In diesem Präparat (Nr. 450 re.) hat ein Bindegewebstreifen den aussprossenden Nerven den Weg bis auf eine enge Lücke verlegt. Schon oberhalb davon ist die Faszikelstruktur durch wirbelartig gedrehte Faserbündel und Inseln aus kernarmem dichtem Bindegewebe zerstört. Die Verengung erzwingt auf einer kurzen Strecke erneut einen annähernd parallelen Faserverlauf. Anschließend wachsen die Nerven wieder nach allen Richtungen auseinander, wobei ein beträchtlicher Teil im Bindegewebe liegen bleibt. Abbauprodukte von Myelinscheiden und Markballen verschiedener Größen treten im Bereich der Verengung und gehäuft distal davon auf.

bdc) Der proximale Faszikel (Nr. 450 li.) stößt auf ein massives unförmiges Hindernis aus älterem Bindegewebe. Die Faserbündel bohren sich in dieses hinein, aber keines kann die ursprüngliche Wachstumsrichtung beibehalten. Multiple kleine Neurome sind die Folge der Narbenbarriere.

bdd) Die ausgewachsenen Nerven (Nr. 450 li.) treffen auf das Narbengewebe und winden sich um die meist quer verlaufenden Bindegewebszüge. Teilweise bilden sich kleine Neurome. Andere Nervenfasern durchdringen das Bindegewebe und verlaufen ziemlich gleichmäßig entlang den längsorientierten kollagenen Fasern.

Das Verbindungsstück ist einseitig von einer perineuriumartigen Hülle umgeben, die aus dem proximalen Perineurium hervorgeht und auch Anschluß an das distale gewinnt.

IV DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1. Die klinischen Befunde.

Der Dekubitus entwickelt sich in allen Gruppen etwa gleichmäßig schnell. Doch ist für die Beurteilung nicht die Entstehung der Dekubitalulcera, sondern der Zeitpunkt der stärksten Ausbildung und die Rückbildung bei zunehmender Reinnervation von Bedeutung.

Die Tiere mit autologem Transplantat zeigen den günstigsten Verlauf. Nach der achten Woche nimmt die Größe der Ulcera nicht mehr zu, es kommt vielmehr zu einer allmählichen Rückbildung bis zur siebzehnten Woche. Die stärkste Form tritt nur bei 25 % der Tiere auf. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß in den letzten vier Wochen nur noch acht Tiere beobachtet werden.

Die Gruppe mit homologem Transplantat entwickelt bis zur vierzehnten Woche starke Dekubitalgeschwüre. Die Rückbildung ist unvollständig: 50 % der Tiere ($n = 3$) besitzen Ulcera des Stärkegrades 5 (stark). Bei der einfachen Nervennaht ist eine Zunahme des Dekubitus bis zur elften Woche zu verzeichnen. Eine Rückbildung wird nicht erkennbar. In der siebzehnten Woche haben 67 % der Tiere Ulcera des stärksten Grades.

Die autologen Transplantate zeigen somit gegenüber 5H und EN kleinere Ulcera bei früherer und ausgeprägterer Rückbildungstendenz. Die Rückbildung tritt in der ersten Gruppe schon ein, als in den anderen Gruppen noch eine Zunahme erfolgt. Die homologen Transplantate und die einfache Nervennaht unterscheiden sich nicht wesentlich.

Es ist zweifelhaft, ob die vorgegebene Rückbildung der Dekubitalgeschwüre beim homologen Transplantat eine tatsächliche Besserung anzeigt. Die kleine Zahl der Tiere verbietet eine abschließende Beurteilung. Die Unterschiede ließen sich auch mit dem χ^2 -Test nicht sichern.

Die Verlaufskontrolle der Atrophie ergibt korrespondierende Ergebnisse. Die Atrophie des M. triceps surae ist beim autologen Transplantat von der achten bis zehnten Woche an am stärksten ausgebildet, dann nimmt sie beständig ab.

Das Maximum bei 5H und EN liegt bei beiden Gruppen in der elften und zwölften Woche, wobei jeweils mehrere Tiere eine sehr ausgeprägte Atrophie zeigen. In der siebzehnten Woche ist die Rückbildung bei der Hälfte der Tiere noch nicht abgeschlossen.

Die Unterschiede zwischen dem autologen Transplantat einerseits und dem homologen Transplantat und der einfachen Naht andererseits sind augenfällig.

Das autologe Transplantat zeigt bereits eine Rückbildung der Atrophie, als diese in den anderen Gruppen noch nicht ihr Maximum erreicht hat. Auch in der siebzehnten Woche schneidet 5A günstiger ab.

Die Gruppenunterschiede waren statistisch nicht sicher. Die Verläufe der beiden klinischen Kriterien korrespondieren innerhalb der Gruppen.

Die Gipfelpunkte von Dekubitus und Atrophie fallen in allen Gruppen zeitlich zusammen. Die rückläufigen Entwicklungen sind gleichfalls identisch. Eine weniger starke Verkleinerung der Dekubitalulcera geht mit einer schwächeren Rückbildung der Atrophie einher.

Die im Vergleich mit den anderen klinischen Parametern nur mäßige Heilungstendenz der Dekubitalgeschwüre bei allen Gruppen ist auffällig.

Ursächlich ist diesbezüglich wohl die ständige Traumatisierung der geschädigten Tierpfoten durch die Gitterkäfige anzuschuldigen.

WECHSLER und HAGER (1961) teilen die im Tierversuch untersuchten atrophischen Veränderungen des denervierten Muskels in ein Frühstadium bis zur zehnten Woche, ein fortgeschrittenes Stadium bis zu sechs Monaten und darüber hinaus in ein Spätstadium ein. ERBSLÖH und HAGER (1972) beschreiben die hohe Regenerationspotenz der Muskulatur, vorausgesetzt jedoch, daß der Reinnervationsbeginn in die Frühphase der Atrophie fällt. Dann sei klinisch eine vollständige Muskelrestitution möglich. Diese günstigen Voraussetzungen liegen bei unseren Versuchen vor. Dementsprechend beobachten wir nach Einsetzen der Reinnervation eine, wenn auch unterschiedliche Rückbildung der Atrophie. Das autologe Transplantat schneidet hierbei infolge der deutlich höheren Regenerationsquote (siehe bei Nervenfasierzählung) merklich günstiger ab als das homologe Transplantat und die einfache Naht.

Als klinisch feststellbarer Beginn der Atrophie wird von ERBSLÖH und HAGER (1972) und von MUMENTHALER und SCHLIACK (1965) die zweite bis dritte Woche angegeben. Dem geht jedoch eine bis zur zweiten Woche feststellbare Vergrößerung der Faserquerschnittsfläche voraus, die auf der Schwellung der primär dickeren Muskelfasern beruht. Die primär dünnen Muskelfasern verbleiben während dieser Zeit zunächst unverändert (ERBSLÖH und HAGER 1972). Das Maximum der Myatrophie (des M. triceps surae der Katze) sei nach etwa acht bis zehn Wochen erreicht. Die Regenerationszeit erstreckt sich über einen etwas größeren Zeitraum.

Der veröffentlichten Tabelle entnehmen wir, daß annähernd normale Muskelgewichte erst nach der fünfzehnten Woche

erreicht werden, dies jedoch trotz "idealer Reinnervationsverhältnisse" nur bei einem Drittel der Tiere.

Unsere Beobachtungen entsprechen den Literaturangaben. Die Atrophie ist bei allen Gruppen in der zweiten Woche nur geringgradig und zeigt übereinstimmend mit den Angaben von ERBSLÖH und HAGER ihr Maximum zwischen der neunten und dreizehnten Woche. Die früher einsetzende und ausgeprägtere Restitution bei den autologen Transplantaten korrespondiert zu der bereits erwähnten hohen Regenerationsquote. Bei den elektromyographischen Untersuchungen zeigt sich ein entsprechendes, der klinischen Besserung vorangehendes sprunghaftes Ansteigen des Muskelsummenpotentials von der dritten bis zur achten Woche.

Die Stärke der Plantarflexion nimmt beim autologen Transplantat von der dritten Woche an gleichmäßig zu. Es ist auffällig, daß schon in der ersten und zweiten Woche in allen Gruppen vereinzelt Bewegungen zu beobachten sind. Der Verdacht einer kollateralen Innervation läßt sich durch die klinischen Befunde allein weder bestätigen noch sicher ausräumen. Wir konnten bei der Präparation des Ischiadicus wiederholt feststellen, daß etwa ein bis zwei Zentimeter proximal der Nahtstelle ein stärkerer Ast den Nervenstamm verließ und unter der obersten Muskellage sehr weit nach distal zu verfolgen war. Es dürfte sich dabei um den N. glutaeus handeln. Makroskopisch bestand keine Verbindung zum M. triceps surae. Die elektromyographischen Befunde lassen den Schluß auf eine kollaterale Innervation auch nicht zu. Wir fanden nämlich zu diesem Zeitpunkt nie motorische Einheiten, und die abgeleiteten Amplituden waren zu gering, um eine nahezu normale Muskelkraft erklären zu können.

Eine per primam-Heilung nach PERRONCITO gilt heute als unwahrscheinlich, obwohl KOSCHITZ-KOSIC (1960) und

MILLES (1962) über mehrere derartige klinische Fälle nach primärer Nervennaht berichten. MILLES bezweifelt aber die Möglichkeit der Regeneration ohne WALLERSche Degeneration und weist darauf hin, daß ähnliche Phänomene auch nach sekundärer Nervennaht zu beobachten sind. Tatsächlich findet sich in den zitierten neuropathologischen Arbeiten kein Hinweis auf diese Form der Nervenheilung. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß die Plantarflexion durch Massenbewegungen und eine atypische Fußhaltung vorgetäuscht wurde. Ein zweites Mal war die Plantarflexion in der gleichen Stärke nicht provozierbar.

Die klinischen Befunde sind zu späteren Zeitpunkten nicht mehr fraglich, da sie beliebig oft reproduzierbar waren.

In der fünften Woche ist die Plantarflexion bei allen Tieren nachweisbar. Die Muskelkraft nimmt beständig zu und erweist sich in der siebzehnten Woche bei 75 % der Tiere so stark wie bei gesunden.

Die Tiere mit homologem Transplantat zeigen anfangs ebenfalls die fraglichen Plantarflexionen. Alle Tiere dieser Gruppe können schon in der vierten Woche den Fuß plantarwärts flektieren, die normale Kraft ist jedoch erst in der fünften Woche vereinzelt feststellbar. Die Entwicklung ist in der zehnten Woche weitgehend abgeschlossen. Ein weiterer Zuwachs wird nicht verzeichnet; die Abnahme der Kraft der Plantarflexion am Ende der Beobachtungszeit ist wegen der geringen Zahl der Tiere nicht sicher. Nur ein Drittel der Tiere zeigt aber klinisch eine gleich gute Wiederherstellung der motorischen Funktion wie die Tiere mit autologem Transplantat.

Die früheste kollektive Funktionsrückkehr bei der End-zu-End-Naht tritt schon in der dritten Woche auf. Der weitere Verlauf gleicht dem der vorigen Gruppe. Die stärkeren

Grade der Plantarflexion werden zu keinem Zeitpunkt von allen Tieren erreicht. Die Hälfte der Tiere entwickelt bis zur siebzehnten Woche eine normale Muskelkraft. Das Kriterium der Plantarflexion ist im Hinblick auf die weiteren Befunde am aussagekräftigsten. Die frühe und rasche Zunahme der Plantarflexion unterscheidet die Gruppe der autologen Transplantate von den beiden anderen. Die Entwicklung wird von keinen fraglichen Verschlechterungen wie beim homologen Transplantat und der einfachen Naht unterbrochen.

Der χ^2 -Test bestätigt tendenzielle Unterschiede zwischen den Gruppen in der siebzehnten Woche.

Im Schrifttum finden sich nur wenige Autoren, die eine klinische Verlaufskontrolle durchführten.

MILLESI, GANGLBERGER und BERGER (1967) nehmen ein vergleichbares Tierexperiment an Kaninchen und Katzen vor und berichten von dem Auftreten der Plantarflexion zwischen dem achtzehnten und vierundzwanzigsten Tag nach einfacher Nerven-naht. Ein Dekubitus wird, allerdings ohne die Angabe des Zeitpunktes, bei 40 % der Tiere festgestellt.

GUTMANN et al. (1942) beschreiben, daß achtundzwanzig Tage nach der Nerven-naht wieder eine neuromuskuläre Verbindung vorhanden ist. Die motorische Funktion stellt sich bei den Kaninchen nach einfacher Nerven-naht und autologer Transplantation zwischen dem sechsundfünfzigsten und fünfundachtzigsten Tag ein, die Kraftentfaltung ist jedoch schon nach weiteren dreißig Tagen maximal.

Die Motorik ist bei einigen unserer Tiere schon wesentlich früher, nämlich in der dritten Woche feststellbar, ebenso wie die maximale Kraftentfaltung sehr viel früher auftritt: beim autologen Transplantat in der gleichen Woche, beim homologen Interponat zwei und bei der End-zu-End-Naht eine Woche nach Funktionsrückkehr.

Diese schnelle Restitution bei 5A und EN, von MILLESI et al. (1967) am Kaninchen experimentell bestätigt, ist sicherlich unter anderem das Ergebnis der minutiösen und schonenden mikrochirurgischen Technik im unmittelbaren Operationsbereich am Nerven, als auch die Folge der von KRÜCKE (1972) besonders hervorgehobenen erhaltenen endoneuralen Kapillararchitektonik im vitalen autologen Transplantat in Verbindung mit dem für die arterielle Blutversorgung der Nervenstümpfe bedeutsamen Mesoneurium (SMITH 1966) und der Conjunctiva nervorum (LANG 1962).

BERRY, GRUNDFEST und HINSEY (1944) finden, daß der M. gastrocnemius schon dreiundzwanzig Tage nach der Nervennaht elektrisch erregbar ist, wobei die Funktion zwischen dem fünfzigsten und sechzigsten Tag einsetzt. Sie registrierten aber bereits am siebzehnten Tag nach der Operation eine motorische Einheit.

MILLESI et al. (1967) kommen bei der Nervennaht ohne OPERATIONSMIKROSKOP zu einem ähnlichen Ergebnis: jetzt treten die Plantarflexionen zwischen dem 31. und 61. postoperativen Tag auf. Die meisten Autoren erhärten den Nachweis der Reinnervation anhand elektrophysiologischer Veränderungen des Muskels und des Nerven. Wir werden bei der Diskussion der elektromyographischen Befunde nochmals darauf zurückkommen.

In diesem Zusammenhang muß aber die Frage gestellt werden, ob innerhalb des Zeitraumes von zwei bis drei Wochen überhaupt eine Reinnervation unter den vorgegebenen Versuchsbedingungen möglich ist. Die verschiedenen Autoren geben unterschiedliche Regenerationsgeschwindigkeiten an, und die Voraussetzungen für eine schnelle Funktionsrückkehr werden verschieden beurteilt. Allgemein anerkannt wird aber die Ansicht von RAMON Y CAJAL (1928), daß eine ungestörte Blutzirkulation, das Fehlen von Narbengewebe und das Erhaltenbleiben der SCHWANNschen Zellen für eine

rasche Neurotisation die Voraussetzung ist. SCHÄFER (1964) beschreibt, daß schon zehn Stunden nach einer Nervenläsion aus den proximalen Axonen feine Proto-plasmafäden auswachsen.

Als tägliche Regenerationsgeschwindigkeit wird von den Autoren angegeben: GUTMANN et al. (1942) 4,3 mm nach dem fünfzehnten Tag, BERRY, GRUNDFEST und HINSEY (1944) mehr als 3 mm, JASPER (1949) zwischen 3,0 - 3,4 mm, SCHRECKENBACH (1956) 1-2-3,5 mm, MUMENTHALER und SCHLIACK (1965) 3 - 4 mm und JACOBSON und GUTH (1965) zwischen 0,3 mm und 3 mm in den ersten achtzehn Tagen. Der distale Nervenstumpf war bei unseren Versuchen etwa 6 cm bis 7,5 cm lang. Gemäß den zitierten Regenerationsgeschwindigkeiten wäre somit mit einer zumindest theoretischen Reinnervation der Muskulatur zwischen der zweiten und der dritten Woche zu rechnen. Tatsächlich treten in dieser Zeit die ersten sicheren Plantarflexionen auf, die von den entsprechenden Veränderungen im Elektromyogramm begleitet werden.

2. Die elektromyographischen Befunde.

a) Die pathologische Spontanaktivität.

Das Fibrillieren ist der zuverlässige Beweis für die Läsion motorischer peripherer Neuriten (BUCHTHAL 1961, 1968; MUMENTHALER 1965; SPUNDA 1969; STEINBRECHER 1962, 1965; STRUPPLER 1962). Die Labilität der Zellmembran in der Endplattenzone ist für eine Entstehung rhythmischer ein- oder zweiphasischer Spitzenpotentiale mit einer Dauer von ein bis zwei Millisekunden und einer Amplitude von zwanzig bis zweihundert Mikrovolt verantwortlich. Sehr schwere Myopathien und eine starke Erwärmung der

Muskulatur können jedoch ähnliche, schwer unterscheidbare Potentiale verursachen.

Die Spontanaktivität tritt bei den untersuchten Tieren in der ersten Woche nach der Operation auf. Einige Muskeln in jeder Gruppe verhalten sich unauffällig. Bereits in der zweiten Woche ist die Denervation in allen Muskeln nachweisbar. Der Höhepunkt der Spontanaktivität liegt bei allen Gruppen in der zweiten und dritten Woche. Die stärkste Ausprägung findet sie beim homologen Transplantat und bei der einfachen Nervennaht. Das Fibrillieren bildet sich dann in allen Gruppen kontinuierlich zurück. Kleinere Schwankungen im Verlauf sind wegen des Stichprobencharakters des Befundes unwesentlich. In den Gruppen 5A, 5H und EN sind bereits in der neunten, bzw. siebten und fünften Woche Tiere ohne Denervierungszeichen vorhanden.

Fibrillationen treten schon nach der Läsion weniger, im Idealfall sogar einer motorischen peripheren Nervenfasern auf (DOBDELSTEIN 1962). Sie verschwinden nach erneuter Reinnervation des Muskels oder dessen fibrotische Umwandlung (PARRY 1961). Die Erstbeschreiber DENNY-BROWN und PENNYBAKER und andere Autoren konnten die Spontanaktivität jedoch nicht immer in allen Muskelfasern nachweisen. Die Stärke des Fibrillierens hat wahrscheinlich keine Beziehung zum Ausmaß der Atrophie (GOLSETH und FIZZELL 1947). Die ersten Spontanpotentiale sind in der ersten Woche nach der Denervation ableitbar (GOLSETH und FIZZELL 1947; STRUPPLER 1962; P.K. THOMAS 1961). Ähnliche Spontanentladungen findet man als sog. "EINSTICHAKTIVITÄT" bis einige Sekunden nach Eindringen der Ableitelektrode in den Muskel (STRUPPLER 1962).

Die Amplituden der Spontanpotentiale verändern sich nach Aussage von STEINBRECHER (1962) mit zunehmender Kraftent-

faltung. Die Amplituden nehmen von Kräftegrad 0 (keine Muskelaktivität) bis Kräftegrad 2 (Bewegungsmöglichkeit unter Ausschaltung der Schwerkraft des abhängigen Gliedabschnitts) zu und mit weiterer Kraftentfaltung gleichmäßig ab. GOLSETH und FIZZELL (1947) finden dreizehn Tage nach der Nervenläsion in allen Muskelarealen Spontanpotentiale. Unsere Ableitungen stimmen mit den in der Literatur angegebenen Befunden überein. Das Fibrillieren ist in der zweiten und dritten Woche am stärksten ausgeprägt und geht mit zunehmender Reinnervation zurück. Als die ersten motorischen Einheiten auftreten, fibrillieren mehr als 50 % der Tiere nur leicht. Auch GOLSETH und FIZZELL leiten noch Spontanpotentiale ab, als die ersten motorischen Einheiten nachweisbar sind. Der Abfall nach der dritten Woche deckt sich mit dem Emporschnellen des Muskelsummenpotentials aller Gruppen nach diesem Zeitpunkt. Wir können wegen der summarischen Beurteilung der Spontanaktivität keine Beziehung zwischen deren Amplituden und der Muskelkraft herstellen; die Angaben von STEINBRECHER (1962) decken sich aber insofern mit den unsrigen, als in den ersten beiden Wochen, als die Kräftegrade 0 bis 2 vorherrschen, die Spontanaktivität noch zunimmt, in der darauffolgenden Zeit jedoch nachläßt. Die beiden Entwicklungen sind aber nicht direkt miteinander verknüpft, sondern diese Beziehung ergibt sich aus der nach der Denervation einsetzenden Spontanaktivität und dem späteren Beginn der Reinnervation.

b) Reinnervationspotentiale und motorische Einheiten.

Die erfolgte Reinnervation äußert sich in einer noch spezifischeren Art als die Denervation durch das Fibrillieren.

Das Auftreten einer motorischen Einheit beweist die Wiederherstellung der neuromuskulären Transmission durch wenigstens eine motorische Nervenfasern. Der Begriff der "motorischen Einheit" (SHERRINGTON) bezieht sich sowohl auf das anatomische Substrat der funktionell zusammengehörigen Muskelfasern und der innervierenden Nervenfasern als auch auf die elektrophysiologisch abgreifbaren Veränderungen des Membranpotentials nach einem nervösen Impuls. Der anatomische Aufbau wurde im Abschnitt 7 c der Methodik beschrieben. Wir stießen sechs Wochen nach der Operation auf die ersten motorischen Einheiten in den Gruppen mit autologem und homologem Transplantat und der einfachen Naht. Bei den Tieren mit einfacher Durchtrennung sind sie in der neunten Woche ableitbar. Wir können sie in den drei erstgenannten Gruppen regelmäßig erst ab der neunten Woche, also einundzwanzig Tage später registrieren. Die Amplituden der motorischen Einheiten sind unterschiedlich groß. Die Meßwerte streuen zwischen 0,05 mV und 2 mV. Wir beobachteten eine Zunahme der Amplituden im weiteren Verlauf der Regeneration. Die Potentiale sind teilweise polyphasisch aufgesplittet.

Auf die Aussagekraft der motorischen Einheiten und der Reinnervationspotentiale wurde oben hingewiesen. DOBBELSTEIN (1962), MUMENTHALER (1965), JASPER und BALLEM (1949) und andere Autoren fanden, daß die ersten Willkürpotentiale sehr kurz und von niedriger Amplitude sind. Sie sind nach wiederholter Aktivierung schnell erschöpft und treten im allgemeinen mehrere Wochen vor einer stärkeren Kontraktion des Muskels auf. Das Fibrillieren verringert sich in unterschiedlich langen Zeiträumen vor allem vor deren erstem Auftreten. Die frühen motorischen Einheiten sind häufig polyphasisch und zeigen mit zunehmender Integration der motorischen Einheit eine geschlossenere Gestalt bei höheren Amplituden (JASPER und BALLEM 1949).

SPUNDA (1969) erklärt die Polyphasie mit dem Übergreifen einzelner motorischer Einheiten auf noch denervierte Muskelfasern (sog. "terminale Aussprossung").

Die tierexperimentellen Untersuchungen von GOLSETH und FIZZELL (1947) veranlassen diese zu der Schlußfolgerung, daß es nach Beginn der Reinnervation des Muskels etwa zehn bis zwanzig Tage dauert, bis dieser von motorischen Einheiten durchsetzt ist. Sie nennen die Zeitspanne "motor unit spread interval".

Die ersten von ihnen an der Kaninchenmuskulatur gefundenen Amplituden sind 0,5 mV bis 2 mV groß und biphasisch. Sie registrieren sie gelegentlich erst ab dem vierzigsten Tag und regelmäßig ab dem siebzigsten Tag. Zwölf Tage nach dem Auftreten unauffälliger motorischer Einheiten war die motorische Restitution des gleichen Muskels vollständig. GOLSETH und FIZZELL stellen bei ihren Versuchstieren ab dem neunzigsten Tag keine Schwäche mehr fest.

Übereinstimmend mit dem Schrifttum sind die von uns gemessenen Amplituden anfangs sehr klein und nehmen während der Beobachtungsdauer an Größe zu. Die Schwankungsbreite deckt sich nach oben mit den von GOLSETH und FIZZELL veröffentlichten Zahlen. Jedoch fanden wir auch zehnmal kleinere Amplituden. Aufgesplitterte Reinnervationspotentiale werden bis zur fünfzehnten Woche beobachtet. Zieht man anhand unserer Angaben den Vergleich zwischen dem Auftreten der motorischen Einheiten und dem Beginn der Entwicklung der Plantarflexion, so muß man zu scheinbar anderen Schlußfolgerungen kommen, als dies MUMENTHALER, DOBBELSTEIN, JASPER und BALLEM und SPUNDA taten. Wir müssen aber berücksichtigen, daß die von diesen Autoren getroffenen Feststellungen sich auf die klinische Elektromyographie beziehen. Die Einflußnahme auf die Willkürmotorik ist bei Tieren nicht gegeben. Auch werden durch die kleine räumliche Abgreiftiefe der konzentrischen Nadelelektrode nicht alle Einheiten erfaßt.

Die Resultate der Untersuchungen von GOLSETH und FIZZELL decken sich in allen Punkten mit den unsrigen. Wir finden sowohl gleich große Amplituden als auch, daß der Zeitpunkt ihres ersten Auftretens in der sechsten Woche mit ihren Angaben des vierzigsten Tages übereinstimmt. Ein- und zwanzig Tage später leiten wir motorische Einheiten auffällig häufiger ab. GOLSETH und FIZZELL nennen zehn bis zwanzig Tage, die ein Nerv benötigt, um motorische Einheiten im gesamten Muskelquerschnitt auszubilden. Wir können aber nicht die Beobachtung bestätigen, daß die motorische Restitution erst nach dem Auftreten normal gestalteter Einheiten vollständig wird.

Die Tiere aller Gruppen verfügen schon vor der sechsten Woche über Kräftegrade von drei bis fünf. Dementsprechend ist eine myogene Schwäche schon vor dem neunzigsten Tag nicht mehr vorhanden. Der Vergleich der Verlaufsentwicklung der Spontanaktivität mit der Entstehung der motorischen Einheiten verdeutlicht, daß die letzteren erst nach dem Gipfel des Fibrillierens auftreten und mit dessen Abnahme häufiger werden.

Die Beobachtungen bestätigen, daß nach fünfzehn Wochen die Reinnervation des Muskels bei allen angewandten Operationstechniken noch nicht vollständig ist. Die motorischen Einheiten haben noch nicht ihre endgültige Größe erreicht und alle denervierten Muskelfasern in ihr Areal miteinbezogen.

c) Die Überleitungszeiten.

Die Überleitungszeiten setzen sich aus vielen Teilzeiten zusammen und sind deshalb prognostisch schwierig zu beurteilen. Sie beinhalten: die Erregungslatenz des Nerven, die Erregungsleitungsgeschwindigkeit entlang der markhaltigen Nervenstrecken, die Verzögerung in der prätermi-

nalen marklosen Nervenstrecke und den präsynaptischen Endkolben, die Aktivierungszeit des Erregungsübertragungsmechanismus, die Erregungslatenz des Rezeptors und der sub- und postsynaptischen Membranen, die Depolarisationsgeschwindigkeit der Muskelmembrane und die Trägheit des Meßgerätes.

Die Überleitungszeiten in den vier untersuchten Gruppen lagen zu Beginn deutlich über dem Wert gesunder Tiere. Bei 5A, 5H und EN erfolgt schnell eine Verkürzung dieser Zeit, so daß deren Mittelwerte bereits in der dritten Woche innerhalb der Standardabweichung der Kontrolltiere liegen. Im weiteren Verlauf ist eine leichte Zunahme der Überleitungszeiten festzustellen, die in der neunten bis zwölften Woche rückläufig ist und zu den Ausgangswerten in der dritten Woche zurückführen. Die auffällig starken Latenzzeitschwankungen beim homologen Transplantat und der einfachen Naht in den letzten drei Wochen sind wegen der wenigen Meßwerte und der großen Standardabweichungen fragwürdig. Die Unterschiede zwischen dem homologen Transplantat und der einfachen Naht sind für die neunte Woche statistisch sicher. Die Unterschiede zwischen den Gruppen 5A, 5H und EN sind in der zwölften Woche statistisch auffällig.

KAESER (1962) verweist in seiner Arbeit auf die differentialdiagnostische Bedeutung der Nervenleitgeschwindigkeit bei Neuromyopathien. Die Störung der Erregungsleitung ist der Ausdruck einer anatomischen oder funktionellen Schädigung der motorischen Fasern im peripheren Nerven. Der Neurotmesis (SEDDON 1942) folgt unmittelbar die vollständige Leitungsunterbrechung, selbst wenn sofort nach der experimentellen Durchtrennung die glatten Schnittflächen passend aneinander gelegt werden (SCHRECKENBACH 1956).

Die Erregungsleitung wird verlangsamt bei akuter Anoxie (MAYER und DENNY-BROWN 1964), traumatischen, toxischen, metabolischen oder infektiösen Alterationen (PARRY 1961; HOPF 1962). Die Nervenleitgeschwindigkeit hängt auch von dem Faserdurchmesser ab. Es läßt sich eine mathematische Beziehung zwischen beiden Größen aufstellen (HURSH 1939). Die neu aussprossenden Nervenfasern haben dünnere Markscheiden (CAJAL 1928; BIELSCHOWSKY und UNGER 1918) und kleinere Axondurchmesser (SCHRÖDER 1970). Die retrograde Degeneration führt auch zu einer Verkleinerung und zum Markscheidenverlust der Nervenfasern im proximalen Stumpf (GUTMANN und SANDERS 1942). Die regenerierenden Nerven haben deshalb noch Jahre nach der Läsion verringerte Leitgeschwindigkeiten (MUMENTHALER 1965; JACOBSON und GUTH 1965). Aber auch Veränderungen, die sich in der unmittelbaren Umgebung des Nerven abspielen, beeinflussen seine Leitfähigkeit. ROSENBLUETH (1939/40) fand bei intraneuralem Ödem eine erhöhte Leitgeschwindigkeit, eine leichte endoneurale Fibrose ermäßigt sie (ULRICH 1965).

Wir finden entgegen den Angaben, die SCHRECKENBACH macht, schon in der ersten Woche eine, wenn auch erheblich verlangsamte Leitgeschwindigkeit. Die angenäherte Geschwindigkeit, die sich aus dem Quotient von Entfernung und gemessener Latenzzeit ergibt, beträgt bei 5A etwa 52 m/sec., bei EN etwa 50,5 m/sec. und beim homologen Transplantat etwa 67 m/sec. Die "Leitgeschwindigkeit" der gesunden Kontrolltiere liegt bei 69,5 m/sec.

Die wahren Leitgeschwindigkeiten liegen höher, da bei dieser Rechnung die eingangs erwähnten Latenzzeiten nicht abgezogen worden sind. Es ist zweifellos nicht richtig, daß damit ein Gegensatz zu den Ergebnissen von SCHRECKENBACH entsteht. Die Erregung tritt auch bei unseren Versuchen nicht vom proximalen Nervenstumpf zum

distalen über. Die Ursache für diesen scheinbaren Widerspruch liegt wahrscheinlich in der Ausbreitung von Stromfäden um die Reizelektroden. Die anfangs höher gewählten Reizstärken können gemäß der Zuckungsformel nach BERGNER im Frühstadium der WALLERSchen Degeneration an distalen Nervenfasern fortgeleitete Erregungen auslösen. GUTMANN und HOLUBAR (1950) leiteten bei Experimenten mit Kaninchen und Ratten noch 82 Stunden nach der Nervendurchtrennung am distalen Nerv Aktionspotentiale ab; die autologen Transplantate waren bis zur 72. Stunde erregbar.

ROSENBLUETH und DEMPSEY (1939) und KAESER (1962) finden die Erregbarkeit und Leitgeschwindigkeit bis 48 Stunden nach der experimentellen Durchtrennung erhöht. Erst dann sinkt das Aktionspotential des Nerven ab, die Leitgeschwindigkeit bleibt aber bis kurz vor der vollständigen Leitungsunterbrechung nur geringfügig verlangsamt.

LEHMANN (1960) untersucht die Leitfähigkeit der einzelnen Nervenfasertypen selektiv und beschreibt, daß sie bei den stark myelinisierten A-Fasern bis zur sechzigsten, den B-Fasern bis zur achtundsechzigsten und bei den C-Fasern bis zur neunzigsten Stunde nach der Läsion erhalten bleibt.

MUMENTHALER und SCHLIACK (1965) sprechen diesbezüglich beim Menschen von drei bis vier Tagen, SCHARIZER (1969) sogar von einer Leitfähigkeit der Nervenfasern von vier bis sechs Tagen.

Die in der ersten Woche abgeleiteten Werte sind somit wahrscheinlich die Folge der Mitreizung der noch leitfähigen Nervenfasern im distalen Nervenstumpf mittels volumengeleiteter Stromschleifen.

Unsere angenäherten Leitgeschwindigkeiten betragen in der fünfzehnten Woche etwa -23 % bis +3 % des Kontrollwertes. Die infolge der retrograden Degeneration aufge-

tretenen Veränderungen der Leitgeschwindigkeit haben etwa die gleiche Größenordnung. MAYER (1964) beschreibt, daß bei Kaninchen die Erregungsleitung im proximalen Stumpf beständig verringert war. GUTMANN und HOLUBAR (1950) finden sie noch nach sechs Monaten um 30 % langsamer als auf der Kontrollseite. THOMAS (1960) und GUTMANN und HOLUBAR (1950) machen dafür den Markscheidenverlust und die Verringerung des Faserdurchmessers verantwortlich. Wir können diese Angaben bestätigen: die 5 mm proximal der Nahtstellen angefertigten Querschnitte enthielten dünnere Nervenfasern als die Querschnitte gesunder Nerven. Die anatomischen Voraussetzungen für die verzögerte Erregungsleitung der regenerierten Nervenfasern sind oben dargestellt.

JACOBSON und GUTH (1965) führten Kompressionsversuche an Kaninchenischiadicus durch, die zu einer vollständigen Axonotmesie führten. Sie messen am achtundzwanzigsten Tag eine um 25 % reduzierte Leitgeschwindigkeit, die sich bis zum sechsundfünfzigsten Tag nicht ändert. MAYER, EIKEN und NALSETH (1964) finden sie noch neunundzwanzig Monate später verlangsamt. STRUPPLER und HUCKAUF (1962) stellen eine Verlangsamung von 30 % fest.

Die Bestimmung der Überleitungszeiten ist für eine qualitative oder quantitative Bewertung der Regeneration ein zu ungenaues Kriterium. Eine gewisse Aussagekraft gewinnt sie erst im Zusammenhang mit den beiden folgenden elektromyographischen Parametern.

d) Die Dauer des Muskelsummenpotentials.

Das Muskelsummenpotential ist die Aufzeichnung aller gleichzeitig aktivierter motorischer Einheiten (BUCHTHAL 1961). Mit der Zunahme der Reinnervation wird die Reizantwort größer und dauert länger an.

Aus den bereits diskutierten Ergebnissen geht hervor, daß die Neurotisation des abgetrennten Nervenstumpfes und die Reinnervation des M. triceps surae in der fünfzehnten Woche noch nicht abgeschlossen sind. Um so erstaunlicher ist die Beobachtung, daß bereits nach neun Wochen der Kontrollwert überschritten wird.

Die in der Literatur vorliegenden Untersuchungen deuten die Dauer des Summenpotentials als das Ergebnis aus dem Zusammenspiel myogener und neurogener Faktoren. HOPF (1962) erwähnt scheinbare Veränderungen dieser Größe durch methodische Fehler (Kapitel 7 cd). Diese Ungenauigkeiten können wir bei der vorgegebenen Größenordnung der untersuchten Strukturen nicht ausschalten. Wir berücksichtigen sie deshalb nicht weiter und weisen nur der Vollständigkeit halber darauf hin.

Die Raumerfüllung einer motorischen Einheit hat einen Durchmesser von sieben bis elf Millimeter (BUCHTHAL 1961), in dem auch andere motorische Einheiten durch Untereinheiten vertreten sind. Die konzentrische Nadelelektrode greift bei gleichzeitiger Aktivierung aller Muskelfasern die superponierten Einzelpotentiale im Meßbereich der Elektrodenspitze ab (HODES 1948).

HOPF findet in vielen Fällen einer peripheren Nervenschädigung eine deutliche Verbreiterung des Summenpotentials nach proximaler Reizung. Er schreibt ein Jahr später, daß bei dem Summenpotential trotz gleichzeitiger Reizung aller Nervenfasern infolge der Verzögerung der Impulse im Verlauf des Nerven die Aktivierung der motorischen Einheiten uneinheitlich sei. HODES hat diese Vermutung schon 1948 ausgesprochen, und Autoren wie MUMENTHALER und SCHLIACK (1965) bestätigen dies.

Bei der Übertragung dieser teilweise experimentell und klinisch belegten Aussagen auf unsere Versuchsbedingungen,

dürften wir die längsten Summenpotentiale in den ersten Wochen erwarten und mit mehr ausgereiften Nerven eine zunehmende Verkürzung beobachten. Die Verlaufskontrolle zeigt aber eine geradezu umgekehrte Entwicklung. Der Widerspruch löst sich, wenn man den myogenen Anteil an der Dauer des Muskelsummenpotentials berücksichtigt. Wenige motorische Einheiten geben eine lange Antwort und bewirken das gleiche wie eine verzögerte Erregungsleitung (HODES 1948).

Die verlängerte Antwort entsteht durch die kleinen und zeitlich dispersen volumengeleiteten Potentiale, die bei reduzierten Amplituden stärker in den Vordergrund treten (HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ 1968).

In der Regenerationszeit des Nerven wirkt die Nervenreifung im Sinne einer Verkürzung des Summenpotentials, während gleichzeitig die Ausbildung vergrößerter motorischer Einheiten dessen Dauer verlängert. Die Konstanz der Werte von der dritten bis zur neunten Woche mag der Ausdruck des Ausgleichs dieser gegenläufigen Tendenzen sein. BUCHTHAL (1961) führt noch andere Gründe ins Feld. Daraus lassen sich weitere Schlußfolgerungen ziehen, die auch für die Beurteilung der Überleitungszeiten gültig sind.

Im Stadium der fortgeschrittenen Regeneration ist die Depolarisation aller motorischen Einheiten bei der supra-maximalen Nervenreizung annähernd synchron. Für die Amplitude des Summenpotentials gelten die gleichen Voraussetzungen wie für die einzelne motorische Einheit. Demzufolge ruft ein weites Endplattenmuster längere Antworten als ein dichteres hervor. Nach den experimentellen Ergebnissen von FEX und THESLEFF (1967) ist es unwahrscheinlich, daß während der Regeneration mehrere Endspresse verschiedener Axone und somit auch verschiedener motorischer Einheiten Endplatten an der gleichen Muskel-

faser ausbilden und durch die aufeinanderfolgenden Erregungen mit der Ausbildung langer Summenpotentiale eine Rarefizierung der Endplattendichte vortäuschen. Kurze Latenzzeiten (Überleitungszeiten) und kurze Summenpotentiale sind deshalb bei gleichzeitig hoher Amplitude ein Hinweis auf ein dichtes Endplattenmuster, d.h. eine günstige Reinnervationsdichte.

Bei sehr kleinen Amplituden trifft die Aussage wegen der oben erwähnten Bedeutung der volumengeleiteten Potentiale nicht mehr zu. Im Bezug auf unsere Ergebnisse dürfen wir beim autologen Transplantat, gefolgt vom homologen, die beste Reinnervation erwarten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren zwar bei diesen Meßwerten nicht signifikant, jedoch sind sie es bei den zu beschreibenden Muskelsummenpotentialen.

Die quantitative Auswertung der distalen Querschnitte deckt sich ebenfalls mit den elektromyographischen Befunden.

e) Die Amplitude des Muskelsummenpotentials.

Die Verlaufsbeobachtung der Amplituden zeigt in den Gruppen einen unterschiedlich starken Zuwachs mit zeitweiliger Rückentwicklung.

Die stärkste Aufwärtsentwicklung verzeichnet das autologe Transplantat, das von $1 \pm 0,6$ mV in der zweiten Woche auf ein vorläufiges Maximum von $3,6 \pm 0,68$ mV in der achten Woche ansteigt. Der leichte Rückfall um 0,5 mV in den darauffolgenden Wochen ist in der fünfzehnten Woche mit $3,5 \pm 2,2$ mV bei erheblichen Standardabweichungen wieder ausgeglichen. Der Anstieg der Amplitude vollzieht sich beim homologen Transplantat langsamer und zeigt abschließend bei kleiner Standardabweichung eine abfallende

Tendenz. Der Gipfel liegt in der zwölften Woche mit $2,7 \pm 0,84$ mV deutlich unter den Werten des autologen Transplantates.

Einen bis zur neunten Woche ähnlichen Kurvenverlauf bei noch geringeren Amplituden finden wir bei der einfachen Nervennaht. In den letzten sechs Wochen nehmen die Summenpotentiale bei größer werdenden Standardabweichungen erheblich zu und liegen im Durchschnitt mit $3,3 \pm 2,9$ mV knapp unter den Werten von 5A. Die Tiere mit einfach durchtrennten Nerven zeigen von der dritten bis zur sechsten Woche einen gleich guten Amplitudenanstieg wie die anderen Gruppen. Die folgenden Messungen ergeben nur geringe Verbesserungen. Die Amplitude beträgt in der zwölften Woche $1,3 \pm 0,65$ mV.

Die Beurteilung des Summenpotentials als diagnostisches Hilfsmittel wurde in jüngster Zeit immer mehr in den Vordergrund gerückt, da die Leitgeschwindigkeit als Kriterium für das Ausmaß einer Läsion oft versagt (GUTMANN und HOLUBAR 1950; HURSH 1939; MIYAZAKI 1967; BUCHTHAL 1961; DOBBELSTEIN 1962).

Die Untersuchung der Amplitude bietet bei Nervenläsionen, peripherer Neuritis und pathologischer Muskelschwäche besondere diagnostische Vorteile. Die Meßwerte sind in gesunden Muskeln unter den stets gleichen Ableitungsbedingungen über alle Zeiträume die gleichen. Die intra-individuellen Potentialunterschiede zwischen den korrespondierenden Muskeln sind selten größer als fünfzehn Prozent. Die Läsion eines motorischen Nerven verringert sofort die Amplitude des Muskelsummenpotentials, die bei wiederkehrender Nervenfunktion sich dem Normalwert annähert (HARVEY und KUFFLER 1944). Bei Schwankungen von mehr als 50 % darf man pathologische Ursachen vermuten (MUMENTHALER und SCHLIACK 1965).

Es fällt auf, daß auch bei diesen Ableitungen schon Amplituden in der zweiten und dritten Woche aufgezeichnet werden. Eine volumengeleitete Direkterregung des *M. triceps surae* muß erwogen werden, jedoch bietet sich auch eine andere Erklärung an. Wir berichteten über das sichere Auftreten der Plantarflexion in der dritten Woche.

THULIN (1960) beschreibt in diesem Zusammenhang, daß die regenerierten Nervenfasern nach Kontaktaufnahme mit Muskelfasern nicht sofort eine neuromuskuläre Verbindung herstellen. Während der frühen Regenerationsphase seien aber schon Muskelkontraktionen durch eine direkte Stimulation des motorischen Nerven auslösbar, obwohl der Muskel selbst noch nicht willkürlich innervierbar sei.

Unseren frühen Ableitungen zwischen der zweiten und dritten Woche mag das gleiche Phänomen zugrunde liegen.

Der höchste von uns gemessene Gruppenmittelwert betrug nur 22 % des Kontrollwertes, bei einzelnen Tieren fanden wir jedoch Amplituden bis zu 9 mV. Wir dürfen deshalb annehmen, daß die Regeneration erst in einem sehr frühen Stadium ist; denn von einer Angleichung an die Amplituden gesunder Tiere kann noch nicht gesprochen werden. MUMENTHALER und SCHLIACK (1965) verweisen auf die theoretische Übereinstimmung von der Amplitude des Muskelsummenpotentials und der erregbaren und leitfähigen Motorneurone. HOPF (1962) möchte diese in der Relation zum Planimeterwert des Aktionspotentials sehen. Bei gleichen Fußpunkten der Spannungskurve soll aber auch die Amplitude in vereinfachter Weise mit der Menge der Motorneurone korrelieren. Die Fußpunkte bestimmen die Dauer des Muskelsummenpotentials. Die Verlaufsbeobachtungen dieser Größe zeigen bei unseren Gruppen dicht beieinander liegende Mittelwerte mit nahezu gleich

großen Standardabweichungen. Da die Unterschiede nicht signifikant oder statistisch auffällig sind, dürfen wir diese Voraussetzungen bei den erheblich größeren Unterschieden der Summenpotentiale als hinreichend erfüllt betrachten.

HODES (1948) beschreibt die Gestalt der Potentiale. Die Kleinen seien kennzeichnenderweise unregelmäßig, die Größeren besäßen glattere Kurven. Er erklärt den Formwechsel mit der unterschiedlichen Dichte der Einzelpotentiale, das heißt der Dichte der motorischen Einheit.

Wir machten die gleiche Beobachtung. Hohe Summenpotentiale zeichneten sich durch ihre Regelmäßigkeit aus. Das Aussehen der mittleren und kleineren Potentiale war meistens uneinheitlich. Die Untersuchungen von HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ (1968) bestätigen HODES in seiner Ansicht.

Diese Beziehung gilt für die Ableitung mit der konzentrischen Nadelelektrode als auch für die Oberflächen-elektrode.

BUCHTHAL (1961) hat deshalb auch Recht, wenn er die Amplitude des Aktionspotentials nach supramaximaler Reizung als Maß für die aktivierbaren Muskelfasern ansieht.

Der Bezug dieser Aussagen auf die von uns gemessenen Amplituden gestattet eine Reihe von Schlußfolgerungen.

Für die Zeitpunkte, zu denen die Spannungsdifferenzen signifikante Unterschiede verzeichnen, muß eine feststellbare Ungleichheit in der Zahl der den M. triceps surae innervierenden Nerven vorhanden sein. Das gilt nicht für die Gesamtnervenzahl, da nur ein kleiner Teil der Nerven diese Muskelgruppe innerviert und die isomorphe Neurotisation nicht erwartet werden darf (SCHRÖDER 1970, 1972).

Das Ausmaß der Reinnervation schlägt sich in der Dichte der motorischen Einheiten und der Endplattenzonen nieder.

Die Beziehung motorische Nervenfasern - motorische Einheiten - Amplitude des Muskelsummenpotentials ist eine direkte. HODES beobachtet nach einer Phase der raschen Amplitudenzunahme eine Periode des langsamen Anstiegs.

Diese Entwicklung sehen wir nicht nur bei den Tieren mit einfacher Nervennaht; die Transplantate scheinen ihr auch zu unterliegen. Wir können jedoch HODES nicht darin bestätigen, daß spontan geheilte Nerven (bei unseren Versuchen der Gruppe DT entsprechend) schneller zu höheren Amplituden gelangen.

Die durchtrennten Nerven stellen die schlechteste Gruppe in dem Untersuchungsgut dar.

HODES findet auch im Zwischenstadium der Restitution eine Korrelation zwischen den Durchschnittswerten des Aktionspotentials und der veranschlagten Stärke. Die Zeit von der dritten bis zur neunten Woche ist ein solches Übergangsstadium. Die Tabellen mit den Stärkengraden der Plantarflexion zeigen den Amplitudenwerten entsprechende Abstufungen zwischen den Gruppen. Vor und nach den genannten Zeitpunkten ist der Unterschied unauffällig.

Zusammenfassend bietet das autologe Transplantat in dem Beobachtungsraum bessere und zum Teil statistisch gesicherte Ergebnisse gegenüber dem homologen Transplantat und der einfachen Naht.

3. Die histologischen Befunde.

a) Die quantitative Auswertung.

Unsere Ergebnisse der Nervenfaserzählung sind nochmals dargestellt:

	<u>12. Woche</u>	<u>17. Woche</u>
autologes		
Transplantat	93,01 $\pm$ 16,62 %	87,45 $\pm$ 17,89 %
homologes		
Transplantat	73,96 $\pm$ 34,24 %	72,67 $\pm$ 31,22 %
End-zu-End-Naht	75,44 $\pm$ 13,43 %	84,01 $\pm$ 12,37 %
Durchtrennung		
ohne Naht	50,79 $\pm$ 19,69 %	

Verschiedene Autoren nahmen in den letzten Jahren Nerven-faserzählungen vor, um den Erfolg nervenchirurgischer Maßnahmen darzustellen (KIRALY und KRNJEVIC 1959; CHAO YI-CH'ENG 1962; LEWIS 1969). Die von ihnen gemachten Angaben sind nur beschränkt verwertbar, da sie Nervenfaserdichten bestimmen oder Flächen auszählen, ohne deren Veränderungen nach einer Nervenläsion zu berücksichtigen.

GUTMANN und SANDERS (1942) und FREEDMAN, GEHRIG und FITZGERALD (1970) nehmen in der gesichteten Literatur als einzige darauf Rücksicht. Ihre Befunde haben deshalb für uns größere Bedeutung.

LEWIS zählt 182 Tage nach Interposition fünf bis sieben Zentimeter langer auto- und homologer Transplantate in den Kaninchenperoneus im Transplantat 90 % und im distalen Stumpf 80 % der proximalen Nervenfasern. KIRALY et al. finden im Stichprobenverfahren bei durchtrennten Katzensnerven erstaunlicherweise nur unwesentlich weniger

Nervenfasern. FREEDMAN, GEHRIG und FITZGERALD können aber im Gegensatz zu diesem Befund acht Wochen nach Resektion eines 1,2 cm langen Nervenstückes aus dem N. alveolaris inferior von Hunden nur weniger als 5 % der praeoperativ gezählten Nervenfasern im distalen Stumpf feststellen. Unsere Ergebnisse weichen von diesen erheblich ab. Sie dürfen aber für sich in Anspruch nehmen, zuverlässiger zu sein. Die von uns erwähnten Prozentzahlen stellen auch die Mittelwerte mehrerer Tiere dar, während die erwähnten Autoren ihre Untersuchungen an jeweils einem (CHAO YI-CH'ENG und GUTMANN und SANDERS) oder einigen wenigen Nerven mit der gleichen chirurgischen Versorgung durchführen.

Die Streuungen bei unseren eigenen Zählungen verdeutlichen, wie ein einziger Wert vollkommen unterschiedliche Ergebnisse vortäuschen kann. FREEDMAN, GEHRIG und FITZGERALD weisen in diesem Zusammenhang auf ihre Standardabweichung von 68 % hin.

GUTMANN und SANDERS können 15 mm oberhalb der Läsion keinen Unterschied zu der Nervenfasernzahl gesunder Tiere feststellen. Ihre Untersuchung bezieht sich allerdings ausschließlich auf den Nervus peroneus des Kaninchens. Der Nerv enthält 5 943 bis 10 346 markhaltige Fasern. Wir zählen im Ischiadicus durchschnittlich mehr Neuriten: 7 117 bis 18 157 Nervenfasern im proximalen Querschnitt. Die von uns gewählte Entfernung von mehr als 5 mm proximal der Nahtstelle liegt noch außerhalb des Bereiches, in dem die retrograde Degeneration starke Veränderungen hervorruft.

Bei einfacher Naht lassen sich von GUTMANN und SANDERS hundert Tage nach der Operation 65 % der Nervenfasern im distalen Stumpf nachweisen. Unsere Gruppe mit einfacher Nervennaht verfügt nach dem 84. Tag über 75,44 %.

Im autologen Transplantat, dessen Länge GUTMANN und SANDERS mit 2 cm angeben, finden sich nach zweihundert Tagen 105 % und im distalen Stumpf 79 % der proximalen Nervenfasern. Wir zählen bereits nach der 17. Woche durchschnittlich 87,45 % Nervenfasern.

Die frischen und die in Ringer-Lösung konservierten homologen Transplantate weisen bei GUTMANN und SANDERS nach 200 Tagen bessere Regenerationsquoten als die autologen Transplantate auf. Auch wir beobachten in Einzelfällen erstaunlich hohe Regenerationsziffern im distalen Stumpf bei den lyophilisierten homologen Interponaten, die zahlreichen als Versager zu bezeichnenden Transplantationen vermindern die durchschnittliche Regenerationsquote in dieser Gruppe aber beträchtlich.

FREEDMAN, GEHRIG und FITZGERALD (1970) umscheiden den N. alveolaris inferior von Hunden nach Resektion eines 1,2 cm langen Nervenstückes mit Millipore. Die Regenerationsquote schwankt nach einer Versuchsdauer von acht Wochen bei den untersuchten neun Tieren zwischen 7 % und 88 % bei einem Mittelwert von 46,5 %. Die Versuchsdauer ist bei diesen Autoren zu kurz, als daß sich Vergleiche zu unseren Regenerationsquoten in der zwölften Woche ziehen ließen.

Bemerkenswert ist jedoch die gewaltige Streuung, die selbst bei den von uns verwandten lyophilisierten homologen Nerven nicht dieses Ausmaß erreichte. Inwieweit andere Faktoren dafür verantwortlich zu machen sind, kann hier nicht geklärt werden.

MICHON und MASSE (1964) bezeichnen eine Operation dann als erfolgreich, wenn wenigstens 60 % der proximalen Nervenfasern den Defekt überbrücken. Gemessen an diesem Wert, sind alle unsere autologen Transplantate (n = 16) als Erfolg zu werten, während von fünfzehn lyophili-

sierten homologen Nerven sechs unter dieser Grenze bleiben. In der Gruppe mit der einfachen End-zu-End-Naht ist dies von vierzehn nur ein Tier. Als Mißerfolg ist die Regeneration bei den Tieren mit einfacher Durchtrennung ohne Naht zu werten. Nur bei drei von acht Tieren ist die Regenerationsquote höher als 60 %.

HAUSAMEN et al. (1972) kommen bei Untersuchungen am N. alveolaris mandibularis beim Kaninchen, die nach der von uns angegebenen Methode durchgeführt wurden, zu Ergebnissen, die unsere quantitativen Nervenfaserbestimmungen bestätigen.

Die Regenerationsquoten sind zwar in diesen Versuchen auf Grund der andersartigen Struktur des N. alveolaris mandibularis von den unsrigen verschieden, jedoch ist deren Rangfolge die gleiche. Nach Durchtrennung ohne Naht und nach einfacher End-zu-End-Naht errechnen HAUSAMEN et al. für beide Gruppen eine Regenerationsquote zwischen 1 % und 20 %. Die weitaus besten Ergebnisse erzielten jedoch die Tiere mit autologem Interponat mit durchschnittlich 20 % bei einem Maximum von 46 %.

Die von verschiedenen Autoren angesprochene Beziehung zwischen der Amplitude des Muskelsummenpotentials und der Zahl der innervierenden Motorneurone erschien uns so wichtig, daß wir diesen Zusammenhang anhand unserer Versuchsergebnisse überprüften. Das autologe Transplantat hatte als einzige Gruppe bei besserer Neurotisation des distalen Nervenstumpfes auch höhere Amplituden als im umgekehrten Fall. Der Unterschied erwies sich mit dem t-Test aber als nicht auffällig.

Die Gegenüberstellung von Nerven mit im Muskel provozierbarer Willküraktivität und Nerven ohne diese Potentiale ergab beim autologen und beim homologen Trans-

plantat eine statistisch auffällige Beziehung zwischen hoher Nervenfasernzahl und der Häufigkeit der motorischen Einheiten.

Die klinischen Kriterien (Dekubitus, Atrophie, Plantarflexion) zeigen zwischen der zwölften und siebzehnten Woche eine den Nervenfasernzahlen entsprechende Entwicklung in den Gruppen. Das autologe Transplantat ist bei höheren Nervenfasernzahlen klinisch umfassender wiederhergestellt als die anderen Gruppen. Das homologe Transplantat und die einfache Naht unterscheiden sich geringfügig bei etwa gleichen Nervenfasernzahlen.

b) Die histologischen Befunde an den Längsschnitten.

Das autologe Transplantat bietet eine Entwicklung, die gegen das Ende der Beobachtungszeit weitgehend abgeschlossen ist, was die degenerativen Prozesse und die Proliferation des Bindegewebes anbelangt.

Die Reifung der Neuriten ist noch im Gange. Die Anordnung der Nervenfasern ist bei vollständiger Adaptation des Perineuriums regelmäßig. Lücken in dieser Nervenhülle dienen als Eintrittspforte für Bindegewebe, das die Faszikelstruktur verwirft. Die endoneurale Fibrose ist gering. Die distalen Nervenstümpfe sind bei kongruenten Faszikelquerschnitten an den Nahtstellen gleichmäßig dicht neurotisiert. Entzündliche Prozesse und Abstoßungsreaktionen fehlen.

Die starke Zellvermehrung im Nahtbereich wird von vielen Autoren erwähnt. Insbesondere die Fibroblasten (BIELSCHOWSKY und UNGER 1918) und andere Bindegewebszellen (THOMAS und JOHNES 1967) erregen die Aufmerksamkeit der Pathologen. Das Gebiet der unmittelbaren Läsion und der Nervenauftreibung zeichnet sich durch besonderen Zellreichtum

aus (LEHMAN und HAYES 1967). Aber auch proximal und distal der Nahtstelle sind die Fibroblasten noch lange Zeit zusammen mit Leukozyten und Makrophagen in den Faszikeln vorhanden (THOMAS und JOHNES 1967).

Wir fanden überwiegend stabförmige Kerne mit hellem Karyoplasma, die den SCHWANNschen Zellen angehören dürften, während die spindelförmigen Kerne den Fibroblasten bzw. Fibrozyten zuzuordnen sind. Die rundkernigen Zellen mögen Histiozyten und gelegentlich Plasmazellen sein.

Die Anwesenheit von Makrophagen ist durch die WALLERSche Degeneration bedingt, aber auch Nekrosen des Transplantates könnte sie verursachen.

BUNNEL und BOYES (1939) und SEDDON (1947) fordern nur dünne autologe Transplantate, die durch Diffusion so lange versorgt werden können, bis sie ausreichend vascularisiert sind. CAMPBELL gibt den kritischen Durchmesser mit 2 mm an. Unsere autologen Transplantate hatten diese Dicke, doch ist eine Nekrose bei der geringen Länge von 5 mm sehr unwahrscheinlich.

Der zentrale Gewebsuntergang konnte histologisch nicht nachgewiesen werden. Die WALLERSchen Degenerationsprodukte im Transplantat hatten zudem das gleiche Aussehen wie im distalen Stumpf, was bei einer Nekrose infolge verspäteter Arterialisierung nicht der Fall wäre (BIELSCHOWSKY und UNGER 1918).

Die Fettkörnchen- und Schaumzellen, die Myelinfragmente aufnehmen, fallen nach der Erfüllung ihrer Aufgabe der Nekrobiose anheim. Wir beobachteten sowohl Schaumzellen als auch Zellen mit pyknotischen Kernen. Die Anwesenheit von Markballen in der siebzehnten Woche deutet nicht unbedingt auf eine erneute Degeneration bereits regenerierter Nervenfasern hin. BIELSCHOWSKY und UNGER und SCHRÖDER (persönliche Mitteilung) fanden sie noch zu späteren Zeitpunkten.

Der oben erwähnte Zellreichtum im autologen Transplantat geht unserer Ansicht nach hauptsächlich zu Lasten der anfangs stark proliferierenden HANKEN-BÜNGNERSchen Bänder. Das homologe Transplantat war vermehrt mit Zellen anderer Herkunft infiltriert.

Die Angaben im Schrifttum stimmen hinsichtlich des Proliferationsgipfels der SCHWANNschen Zellen überein. BIELSCHOWSKY und UNGER und SCHÄFER (1964) legen ihn in die dritte Woche. Das Alter unserer Transplantate gestattet uns deshalb nur Einblick in die Rückbildungsphase.

BIELSCHOWSKY und UNGER beschreiben die Verbindung der verschiedenen Zellsprosse im Transplantat und den proximalen und distalen Stümpfen zu einer syncytialen Einheit. Den HANKEN-BÜNGNERSchen Bändern wird große Bedeutung im Zusammenhang mit der Neurotisation beigemessen (BIELSCHOWSKY und UNGER 1918; BLÜMCKE 1963, 1964; DAS GUPTA 1967; THOMAS 1964). Sie sind nach Ansicht der Autoren die Leitbahnen der nachfolgenden ensyncytial liegenden Neurofibrillen. Die Zahl der Zellbänder soll für die Innervationsdichte verantwortlich sein (YOUNG 1942; zit. nach GUTMANN und SANDERS (1942), der Originalartikel konnte nicht eingesehen werden). Wenn dies zutrifft, dann dürfen die Aussichten auf Restitution beim autologen Transplantat als sehr gut beurteilt werden.

Die Neurofibrillenbündel liegen in Aufhellungszonen, die bei den älteren Transplantaten die Gestalt von ähnlich gefärbten, bandartigen Gebilden annehmen. Es wird sich hier um sog. Myeloaxostroma handeln, das sich im Silberpräparat nach der Ausbildung von Myelinlamellen mitanfärbt (BIELSCHOWSKY und UNGER 1918).

Die Nervenfasern verlassen den Nerven nur bei Defekten des Perineuriums. Dieses ist auch am Transplantat erhalten und verbindet sich meist mit dem entsprechenden Hüllgewebe der beiden Nervenstümpfe. Uns fiel die longitudinale Anordnung der Nervenfasern in unmittelbarer Nähe des Perineuriums auf. PINNER-POOLE (1966), SHANTHAVEERAPPA (1963) und SUNDERLAND (1965) heben den ordnenden Einfluß des Perineuriums auf die auswachsenden Nervenfasern hervor, das von diesen nicht durchdrungen werden kann, solange es unverletzt ist. Die von uns beobachteten Verdickungen des Perineuriums und dessen Zerschichtung durch Bindegewebssepten bei unvollständiger Kongruenz wird auch schon von BIELSCHOWSKY und UNGER (1918) und von THOMAS (1967) beschrieben. Die Gewebszunahme wird durch perineural eingelagerte kleine kollagene Fasern und eine Zellvermehrung bedingt (PINNER-POOLE 1966). Wenn die Nervenfasern in unseren Längsschnitten aus ihrer ursprünglichen Wachstumsrichtung abgelenkt wurden, war dies von uns auf einsprossendes Bindegewebe zurückgeführt worden. LEHMAN und HAYES (1967) sprechen auch dem Bindegewebe Leitfunktionen zu, es muß aber wie die Nervenfasern in longitudinaler Richtung angeordnet und zart sein. Die kollagenreiche Bindegewebsnarbe dagegen ist die wichtigste Ursache der ausbleibenden Neurotisation (HARKIN 1970; KRUMBHOLZ et al. 1967). Schon das geringe, durch das Nahtmaterial und die Nadel hervorgerufene Trauma führt zu ungünstigen Gewebsveränderungen (EDSHAGE 1964).

Zwei Längsschnitte in der Gruppe der autologen Transplantate zeichneten sich durch eine besonders starke Bindegewebsproliferation aus (Nr. 445 und Nr. 428). Die Nervenzählung ergab, daß diese beiden Nerven die schlechteste Regenerationsquote in dieser Gruppe aufweisen. Im distalen Nervenstumpf wurden nur 64,87 %

bzw. 73,50 % der proximalen Nervenfasern errechnet.

Das morphologische Substrat zeigt darüber hinaus noch eine Korrelation zu elektromyographischen Parametern. Besser reinnervierte distale Nervenstümpfe führen bei den autologen Transplantaten gleichzeitig auch zu höheren Amplituden des Muskelsummenpotentials.

SCHRÖDER (1972) führt aus, daß bei frischen autologen Transplantaten die Faszikel gut erhalten bleiben, ebenso die SCHWANNschen Zellen, die im Transplantat den Markscheidenabbau einleiten. Auch finden die einsprossenden Gefäße wieder Anschluß an das ortsständige Gefäßnetz, und das Perineurium bleibt nahezu intakt (SCHRÖDER 1972). MILLESI (1972) gibt eine ähnliche Beschreibung wenn er sagt, daß die aussprossenden Axone im Transplantat dieselben Bedingungen wie im distalen Nervenstumpf vorfinden. KRÜCKE (1972) führt es darauf unter anderem zurück, daß es bei den autologen Transplantaten, im Gegensatz zu den konservierten, zu einer intrafaszikulären Regeneration einzelner oder mehrerer alter Faszikel kommt. Bilden sich aber neue Faszikel, und haben sich diese mit einem eigenen Perineurium umgeben, so gewinnen sie eine unveränderliche Charakteristik bezüglich ihrer Anordnung und ihrer Verzweigung (KRÜCKE 1972).

Auf der Grundlage dieser Aussagen können wir deshalb die Vermutung äußern, daß die günstigen klinischen, elektromyographischen und histologisch-quantitativen Befunde auf der weitgehenden Beibehaltung des proximalen Faszikelmusters im Transplantat und im distalen Nervenstumpf beruhen.

Die homologen Transplantate zeigen histologisch einige Besonderheiten, die es vom autologen Transplantat deutlich unterscheiden. Dazu gehören insbesondere die ausgeprägte Bindegewebsneubildung in einigen Präparaten als auch die auffällige Durchsetzung mit verschiedenen Zellelementen.

Da es sich bei diesen Transplantaten um empfangnerfremdes Gewebe handelt, stellt sich die Frage nach der Ursache dieser Erscheinungen, die Frage nach der Antigenität.

JACOBY und Mitarbeiter (1970, 1972) bezeichnen diese Interponate als desantigeniert und desenzymatisiert. Bei der klinischen Anwendung habe sich in keinem einzigen Fall eine Abstoßungsreaktion gezeigt.

Eine große Anzahl von Autoren (LEWIS 1969; MARMOR 1969; SEIFFERT 1968; GUTMANN und SANDERS 1942; BIELSCHOWSKY und UNGER 1918) hat bisher vergeblich versucht, ein biologisch inertes Nervenmaterial zu gewinnen. Die Versuche blieben trotz chemischer Aufbereitung und hoher Bestrahlungsdosis stets unbefriedigend. In diesem Zusammenhang weist BROOKS (1955) auf die Diskrepanz hin, die zwischen der erfolgreichen Anwendung dieser Transplantate im Tierversuch und bei der Anwendung am Menschen besteht.

Das von uns verwandte Nerveninterponat ist im Vergleich zu den oben zitierten Versuchen intensiver und im Bezug auf die antigenen Eigenschaften adäquater behandelt worden, so daß eine immunologische Indifferenz durchaus möglich erscheint.

SCHNELL (1972) beschreibt die Nervenkonserve biochemisch als ein stark mit Lipiden verunreinigtes Protein. Der Anteil von Hydroxyprolin an diesem Protein läßt den Schluß zu, daß das aufbereitete Transplantat zu etwa

fünfundsiebzig Gewichtsprozenten aus Kollagen besteht. Die antigenen Eigenschaften dieses Stützproteins sind nach der Ansicht von WETZSTEIN und SCHULTE-WREDE (1972) nur gering, wie auch dem Nervengewebe als solchem geringere antigene Potenz zugesprochen wird als anderen Geweben (SEIFFERT 1968).

Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen von WETZSTEIN und SCHULTE-WREDE lassen erkennen, daß im Interponat noch Strukturen verblieben sind, die von den Autoren als die Proteinkomponente des Myelins gedeutet werden. Sie unterstreichen die damit verbundene Problematik, wenn sie einräumen, daß die antigenen Eigenschaften dieses Proteins weitgehend unbekannt sind.

Wir beschrieben endoneural auftretende, mit sklerosiertem Bindegewebe umgebene Gewebsspalten im homologen Transplantat, die mit Gewebsflüssigkeit, Schaumzellen und Makrophagen angefüllt waren. Die Frage, ob diese Hohlräume die Folge eines gewebeeinschmelzenden Prozesses oder ein Herstellungsartefakt des homologen Transplantates ist, läßt sich nachträglich nicht mehr mit Sicherheit sagen. MILLESI (1972) beschreibt zwar Mikroabszesse in derartigen Interponaten, aber auch WETZSTEIN und SCHULTE-WREDE (1972) sprechen von Spalträumen im interfazikulären Bindegewebe, unter dem Perineurium und endoneural, in die nach Implantation zahlreiche Zellen mesenchymaler Herkunft, unter anderem auch Makrophagen, Mast- und Plasmazellen einwandern.

Wir fanden zum Teil ganze Bezirke im Transplantat mit Zellen, hauptsächlich Makrophagen, infiltriert, wobei die Infiltrationen im zweiten Monat nach Interposition am ausgeprägtesten sind und im dritten und vierten Monat fast vollständig zurückgehen.

Die von SOLLMANN und MEIER (1972) erwähnte Immigration von eosinophilen Granulozyten, die sie als immunologische Reaktion deuten, können wir nicht bestätigen, allerdings sind unsere Präparate erst zu einem Zeitpunkt entnommen worden, als diese Reaktionsphase auch theoretisch schon beendet war.

Auch METZ und SEEGER (1972) beschreiben bei elf von dreißig mit Millipore umhüllten homologen Nerven gleicher Aufbereitungsart eine zelluläre Infiltration ohne nähere Beschreibung des Zelltyps. SOLLMANN und MEIER (1972) finden das Interponat völlig phagozytiert und durch empfangereigenes Gewebe ersetzt, wobei gleichzeitig die Neurotisation stattfindet. Wir beobachten ein ähnliches Bild, müssen jedoch einschränkend einfügen, daß wir eine Neurotisation in Gewebsbezirken mit gleichzeitig starker Phagozytose selten und dann nur sehr spärlich sehen. Wir können anhand unserer Präparate und nach Vergleich unserer Beobachtungen mit anderen Veröffentlichungen somit kein Urteil darüber abgeben, was ursächlich die Zellinfiltrationen hervorruft.

In einigen Transplantaten sahen wir Pigmentkörnerzellen mit einem rotbraunen Pigment (HE-Färbung), gleichartiges beschreiben auch BIELSCHOWSKY und UNGER (1918) in narbig ersetzten Transplantaten.

Die starken Vernarbungen und die gesteigerte Reaktion des angrenzenden Bindegewebes fiel allen Autoren auf, die homologe Transplantate untersuchten. Wir beschrieben, wie das Transplantat in seiner ganzen Länge von der Unterlage her durch Granulationsgewebe infiltrierte wird. BLÜMCKE (1962) beobachtet, daß selbst das Faszien- und Muskulaturgewebe nach einer Nervendurchtrennung zur Proliferation angeregt wird. In unserem Präparat reagiert darüber hinaus das zwischen den Muskelfasern liegende Bindegewebe, auf dem das Interponat liegt.

Ein regelmäßiges Perineurium oder ähnliche Hüllstrukturen waren in einem derartigen Narbenbereich lichtmikroskopisch nie nachweisbar, jedoch sind nach SCHRÖDER (1972) selbst Minifaszikel von Hüllzellen umgeben. Wir vermuten deshalb nicht nur einen ordnenden Einfluß des Perineuriums auf die Faszikelstruktur, auch das Bindegewebe scheint intaktes Perineurium nicht durchdringen zu können; denn bei Ausbildung einer Nervenhülle kam es nur zu einer zentralen Narbenbildung. KRÜCKE (1972) unterstreicht unter anderem besonders die Bedeutung eines überlebenden und restitutionsfähigen Perineuriums. Diese vitalen Eigenschaften sind natürlich bei einer Nervenkonserve nicht mehr vorhanden, darüber hinaus stellen WETZSTEIN und SCHULTE-WREDE (1972) lichtmikroskopisch eine erhebliche Beeinträchtigung des perineuralen Bindegewebes fest. Die starke Bindegewebsbildung im Transplantat ist somit die Folge ganz interponatspezifischer Qualitäten. Der Modus der Regeneration ändert sich dementsprechend (KRÜCKE 1972), als nun nicht nur die kollagenisierten Faszikel des Transplantates neurotisiert werden, sondern sich dieser Vorgang auch extrafaszikulär abspielt. Als auffälligen Befund bemerken wir in diesem Zusammenhang die eingeschränkte und wirre Proliferation der HANKEN-BÜNGNERSchen Bänder bei einer großen Anzahl homologer Interponate. CAMPBELL (1961) führt auf diese Verwerfungen die Aufhebung des proximalen Faszikelmusters im Transplantat zurück.

Wenn die SCHWANNschen Zellen beziehungsweise die Nervenfaserbündel sich zu größeren Bündeln vereinigt haben, ist ihrem Auswachsen ein größerer Erfolg beschieden. BIELSCHOWSKY und UNGER (1918) weisen auf dieses Verhalten der HANKEN-BÜNGNERSchen Bänder hin. Der Neurotisationstyp ändert sich jedoch in der von uns beschriebenen Weise, wenn die Bindegewebsneubildung primär zentral im

homologen Transplantat erfolgt. Die Nervenfasersprosse werden jetzt auseinander gedrängt, schließen sich aber distal am Übergang zum peripheren Stumpf erneut zusammen.

Gleiches berichten SOLLMANN und MEIER (1972); sie machen aber gleichzeitig die Beobachtung, daß ein Teil der Axone sich an der Ordnung der ehemals faszikulären Strukturen orientiert. SCHRÖDER (1972) schreibt, daß die Restitution alter Faszikel in konservierten Transplantaten nur ausnahmsweise und partiell erfolge, und KRÜCKE (1972) sieht den Unterschied zwischen der Neurotisation einer Nervenarbe und der konservierten Transplantate in einer lediglich stärker longitudinal orientierten Nervenfaseranordnung.

Wir verglichen die Regenerationsquote der Nerven mit starker Zellinfiltration mit der durchschnittlichen Neurotisationsquote in dieser Gruppe. Die Annahme, daß geringere Nervenfasernzahlen die Folge seien, bestätigte sich nicht.

Die teilweise auftretende Zerteilung der proximalen Faszikel in Mikrofaszikel innerhalb des Transplantates als auch die Verwerfung der Nervenfaserbündel durch das Bindegewebe, sind als Ursache der geringeren Regenerationsquote der homologen Nerven als auch der weniger günstigen elektromyographischen Parameter anzusehen.

Die stets ungünstigeren Befunde der lyophilisierten homologen Transplantate liegen in der Feinstruktur dieser Interponate als auch in dem Verlust ihrer Vitalität begründet.

KRÜCKE (1972) beschreibt es zutreffend wenn er sagt, daß die intrafaszikuläre Regeneration, HILLERS "isomorphe Neurotisation", als ein Idealfall der Restitution mit Wiederherstellung eines bimodalen Faserspektrums im distalen Abschnitt anzusehen sei.

Unsere Befunde lassen die Deutung zu, daß das autologe Transplantat diesem Idealfall sehr nahe kommt, während die lyophilisierten homologen Interponate einer vorwiegend extrafaszikulären, heteromorphen Neurotisation unterliegen. Die Restitution nach der Interposition eines autologen Transplantates war deshalb stets günstiger.

Die Beurteilung der lyophilisierten homologen Transplantate ist auf Grund der noch nicht sicheren Bewertbarkeit ihrer antigenen Potenz nicht möglich.

V ZUSAMMENFASSUNG

Es wird von einer vergleichenden tierexperimentellen Untersuchung der Nerven-Transplantation mit autologen und lyophilisierten homologen Nerven an 53 Kaninchenischiadici berichtet.

Als Kontrollgruppe dienten weitere 26 Nerven, die nach Durchtrennung End-zu-End vernäht wurden und acht Nerven, die nach Durchtrennung ungenäht im Situs verblieben. Die Operationen erfolgten unter Anwendung der mikrochirurgischen perineuralen interfaszikulären Nahttechnik.

Klinische, elektromyographische und histologisch quantitative und qualitative Verlaufskontrollen gestatteten die Beurteilung des Restitutionsbeginnes, seiner Schnelligkeit und seines Ausmaßes.

1) Die Tiere mit autologem Transplantat imponierten klinisch durch eine schnelle und umfangreiche Regeneration; schlechter, aber etwa miteinander vergleichbar, schnitten die Tiere mit homologem Transplantat und End-zu-End-Naht ab.

2) Bei den elektromyographischen Untersuchungen mit zahlenmäßig repräsentativen Tiergruppen zeigte das autologe Transplantat bei den Überleitungszeiten, der Dauer des Muskelsummenpotentials und bei dessen Amplitude - teilweise statistisch abgesicherte - bessere Resultate als das lyophilisierte Interponat oder die End-zu-End-Naht.

3) Die durchschnittliche Regenerationsquote der autologen Transplantate übertraf die der anderen Gruppen zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

4) Im lyophilisierten homologen Transplantat kam es zu einer heteromorphen Neurotisation mit starker Bindegewebsneubildung, die die Regeneration negativ beeinflusste. Die antigene Potenz dieser Nerveninterponate ist noch nicht sicher beurteilbar.

Das autologe Transplantat heilte reizlos ein, war dicht neurotisiert und kam dem Idealfall der isomorphen Neurotisation sehr nahe.

VI LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, C.W.M.
Osmium tetroxide and the Marchi-method: reactions with polar and non-polar lipids, protein and polysaccharide.
J. Histochem. Cytochem. 8 (1960) 262-267
2. BABCOCK, W.W.
A standard technique for operations on peripheral nerves with especial reference to the closure of large gaps.
Surg. Gynec. Obstet. 45 (1927) 364-378
3. BAUWENS, P.
Electrodiagnostic definition of the site and nature of peripheral nerve lesions.
Ann. phys. Med. 5 (1960) 149
4. BERGER, A., G. MEISSEL, M. SAMII
Experimentelle Erfahrungen über nahtlose Nerven-anastomosen mit Kollagenfolien. (Manuskript)
5. BERRY, C.M., H. GRUNDFEST, J.C. HINSEY
The electrical activity of regenerating nerves in the cat.
J. Neurophysiol. 7 (1944) 103-115
6. BIELSCHOWSKY, M., E. UNGER
Die Überbrückung großer Nervenlücken.
J. Psychol. Neurol. (Lpz.) 22 (1918) 267-316
7. BLÜMCKE, S.
Zur Morphologie und Genese des Leitgewebes peripherer Nervenregenerate.
I. Lichtmikroskopische Untersuchungen an frühen Regenerationsstadien.
Zbl. allg. Path. (path. Anat.) 104 (1963) 228-241

- II. Elektronenoptische Befunde aus der Nervennarbe.
Zbl. allg. Path. (path. Anat.) 104 (1964) 241-255
8. BÖHLER, J.
Nervennaht und homoioplastische Nerven transplantation
mit Millipore-Umscheidung.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 301 (1962) 900-905
9. BROOKS, D.
The place of nerve-grafting in orthopaedic surgery.
J. Bone Jt Surg. 37A (1955) 299-326
10. BROWN, M.C., P.B.C. MATTHEWS
A possible explanation of the different contractions
of muscle produced by synchronous and asynchronous
motor volleys.
J. Physiol. (Lond.) 148 (1959) 27-28
11. BSTEH, F.X., H. MILLESI
Zur Kenntnis der zweizeitigen Nerveninterplantation
bei ausgedehnten peripheren Nervendefekten.
Klin. Med. (Wien) 12 (1960) 571
12. BUCHTHAL, F.
Spontaneous electrical activity in human muscle.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 25 (1968) 403-404
13. BUCHTHAL, F.
Zur Deutung des Elektromyogramms.
Berl. Med. 12 (1961) 127-136
14. BUCHTHAL, F., P. ROSENFALCK, F. ERMINIO
Motor unit territory and fiber density in myopathies.
Neurology (Minneap.) 10 (1960) 398-408
15. BUNNELS, S., J.H. BOYES
Nerve grafts.
Amer. J. Surg. 44 (1939) 64-75

16. CAMPBELL, J.B., C.A. THULIN, E.R. FERINGA
Microfilter sheaths in peripheral nerve surgery.
J. Trauma 1 (1961) 139-157
17. CAMPBELL, J.B., et al.
Frozen-irradiated homografts shielded with micro-
filter sheaths in peripheral nerve surgery.
J. Trauma 3 (1963) 303-311
18. CEUKOVICH, F.S., et al.
Fourier analysis of the normal human electromyogram.
Amer. J. phys. Med. 42 (1963) 192-204
19. CHAO, Y.C., et al.
Nerve regeneration through a gap.
An experimental study.
Chin. med. J. 81 (1962) 740-748
20. CORBAT, F.
Über Messungen der Leitgeschwindigkeit am peripheren
Nerven und deren Verwertung in der Klinik.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 182 (1961) 652-657
21. DAS GUPTA, T.K.
Mechanism of rejection of peripheral nerve allografts.
Surg. Gynec. Obstet. 125 (1967) 1058-1068
22. DENNY-BROWN, D., J.B. PENNYBACKER
Fibrillation and fasciculation in voluntary muscle.
Brain 61 (1938) 311
23. DOBBELSTEIN, H.
Die Bedeutung der Elektromyographie für die Beur-
teilung von Nervenverletzungen.
Med. Welt (Berl.) 2 (1962) 2715-2719
24. DUCKER, T.B., et al.
A comparative study of the technique of nerve repair.
Surg. Forum 28 (1967) 443-445

25. DUCKER, T.B., et al.
Peripheral nerve grafts: experimental studies in the dog and chimpanzee to define homograft limitations.
J. Neurosurg. 32 (1970) 236-243
26. DUCKER, T.B., et al.
Irradiated-Wallerian degenerated homografts in dogs and chimpanzees.
Surg. Forum 19 (1968) 444-445
27. DUCKER, T.B., et al.
The metabolic background for peripheral nerve surgery.
J. Neurosurg. 30 (1969) 270-280
28. DUCKER, T.B.
Experimental improvements in the use of silastic cuff for peripheral nerve repair.
J. Neurosurg. 28 (1968) 582-587
29. DUCKER, T.B.
Peripheral nerve injuries: a comparative study of the anatomical and functional results following primary nerve repair in chimpanzees.
Milit. Med. 133 (1968) 298-302
30. EDSHAGE, S.
Peripheral nerve injuries - diagnosis and treatment.
New Engl. J. Med. 278 (1968) 1451-1456
31. EDSHAGE, S.
Peripheral nerve suture.
Acta chir. scand. Suppl. 331 (1964) 1-104
32. EDSHAGE, S., et al.
Evaluation of freezing as a method to improve cut surfaces in peripheral nerves preparatory to suturing.
Plast. reconstr. Surg. 37 (1966) 196-202

33. ERBSLÖH, F., H. HAGER
 Sekundäre Muskelveränderungen bei peripheren
 Nervenläsionen.
 Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 59-83
34. ERLANGER, J., H.S. GASSER
 Compound nature of action current of nerve as
 disclosed by cathod ray oscilloscope.
 Amer. J. Physiol. 70 (1924) 624-666
35. ESSLEN, E., R. MAGUN
 Elektromyographie, Grundlagen und klinische
 Anwendung.
 Fortschr. Neurol. Psychiat. 26 (1958) 153-198
36. ESSLEN, E.
 Electromyographic findings on two types of
 misdirection of regenerating axons.
 Electroenceph. clin. Neurophysiol. 12 (1960) 738-741
37. FEX, S., S. THESLEFF
 The time required for innervation of denervated
 muscles by nerve implants.
 Life Sci. 61 (1967) 635-639
38. FISHER, E.R., A. TURANO
 Schwann cells in Wallerian degeneration.
 Arch. Path. 75 (1963) 517-527
39. FREEDMAN, G.L., J.D. GEHRIG, M.J.T. FITZGERALD
 Inferior alveolar nerve regeneration with Millipore
 filter sleeves.
 J. Canad. dent. Assn. 36 (1970) 331-335
40. FREEMAN, B.S.
 Adhesive anastomosis technics for fine nerves.
 Experimental and clinical technics.
 Amer. J. Surg. 108 (1964) 529-532

41. FREEMAN, B.S.
Adhesive neural anastomosis.
Plast. reconstr. Surg. 35 (1955) 167-175
42. GASSEL, M.M., et al.
Clinical and electrophysiological study of the
pattern of conduction times in the distribution
of the sciatic nerve.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 27 (1964) 351-357
43. GASSER, H.S., H. GRUNDFEST
Axon diameters in relation to the spike dimensions
and the conduction velocity in mammalian A-fibers.
Amer. J. Physiol. 127 (1939) 393-414
44. GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen.
7. Aufl. J.R. Geigy A.G.; Basel 1969
45. GILLIATH, R.W., P.K. THOMAS
Extreme slowing of nerve conduction in peroneal
muscular atrophy.
Ann. phys. Med. 4 (1957) 104
46. GILLIATH, R.W., T.A. SEARS
Sensory nerve action potentials in patients with
peripheral nerve lesions.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 21 (1958) 109-118
47. GOLSETH, J.G., J.A. FIZZELL
Electromyographic studies on cats after section and
suture of the sciatic nerve.
Amer. J. Physiol. 150 (1947) 558-567
48. GUTMANN, E., F.K. SANDERS
Recovery of fiber numbers and diameters in the
regeneration of peripheral nerves.
J. Physiol. (Lond.) 101 (1942) 489-518

49. GUTMANN, E., L. GUTTMANN, B. MEDAWAR, J.Z. YOUNG
The rate of regeneration of nerve.
J. exp. Biol. 19 (1942) 14-44
50. GUTMANN, E., J. HOLUBAR
The degeneration of peripheral nerve fibres.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 13 (1950) 89
51. HAFTEK, J.
Stretch injuries of peripheral nerve.
Acute effect of stretching a rabbit nerve.
J. Bone Jt Surg. 528 (1970) 354-365
52. HAGER, H.
Die Schwann'schen Zellen als Brücken der Regeneration
am peripheren Nerven.
Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 53-57
53. HARKIN, J.C., et al.
Experimental and electron microscopic studies of
nerve regeneration.
Ann. Otol. (St. Louis) 79 (1970) 218-226
54. HARRISON, R.G.
The outgrowth of the nerve fiber as a mode of
protoplasmic movement.
J. exp. Zool. 142 (1959) 5-73
55. HARVEY, A.M., S.W. KUFFLER
Motor nerve function with lesions of the peripheral
nerves.
Arch. Neurol. (Chic.) 52 (1944) 317-322
56. HAUSAMEN, J.E., M. SAMII, R. SCHMIDSEDER
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Regene-
rationsfähigkeit des N. alveolaris mandibularis nach
traumatischer Schädigung bei Unterkieferosteotomien
und mikrochirurgischer Versorgung.
Maschinenschriftliche Vervielfältigung (1972)

57. HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I., et al.
 Motor nerve conduction velocity and stimulation
 threshold in man.
 Electromyography 8 (1968) 159-173
58. HEISS, W.H., P. FAUL
 "Nervennaht" mit Klebstoff.
 Langenbecks Arch. klin. Chir. 313 (1965) 710-713
59. HIGHER, W.B., W. HOLMES
 Traction injuries to lateral popliteal nerve and
 traction injuries to peripheral nerves after suture.
 Brit. J. Surg. 30 (1943) 212-233
60. HODES, R., M.G. LARRABEE, W. GERMAN
 The human electromyogram in response to nerve
 stimulation and the conduction velocity of
 motor axons.
 Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 60 (1948) 340-365
61. HOLMES, W.
 Histological observations on the repair of nerves
 by autografts.
 J. Surg. (Lond.) 35 (1947) 167-173
62. HOMMA, S.
 Peripheral nerve regeneration and muscle receptor
 reconstruction.
 Electroenceph. clin. Neurophysiol. 27 (1969) 720
63. HOPF, H.C.
 Electromyography of nerve stimulation.
 Fortschr. Neurol. Psychiat. 31 (1963) 585-616
64. HOPF, H.C.
 Untersuchungen über die Unterschiede in der Leit-
 geschwindigkeit motorischer Nervenfasern beim Menschen.
 Dtsch. Z. Nervenheilk. 183 (1962) 579-588

65. HUBER, G.C.
Transplantation of peripheral nerve.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 2 (1919) 466-480
66. HURSH, J.B.
Conduction velocity and diameter of nerve fibers.
Am. J. Physiol. 127 (1939) 131-139
67. JACOBSON, S., L. GUTH
An electrophysiological study of the early stages
of nerve regeneration.
Exp. Neurol. 11 (1965) 48-60
68. JACOBY, W., R. FAHLBUSCH, B. MACKERT, B. BRAUN,
J. ROLLE, J. SCHNELL
Überbrückung peripherer Nervendefekte mit lyophilisierten und desantigenisierten homologen Transplantaten.
Münch. med. Wschr. 13 (1970) 586-589
69. JACOBY, W., R. FAHLBUSCH, B. MACKERT
Transplantation lyophilisierter homoioplastischer Nerven zur Überbrückung peripherer Nervendefekte beim Menschen.
Fortschr. Med. 5 (1970) 183-184
70. JACOBY, W., R. FAHLBUSCH, B. MACKERT
Indikation und Technik der Überbrückung von Nervendefekten mit homologen lyophilisierten Nerven.
Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 209-220
71. JANETTA, P.J.
The surgical binocular microscope in neurological surgery.
Amer. Surg. 34 (1968) 31-34
72. JASPER, H.H.
The rate of re-innervation of muscle following nerve injuries in man as determined by the electromyogram.
Trans. roy. Soc. Canad. (Sect. V.) 40 (1946) 81-92

73. JASPER, H.H., G. BALLEM
Unipolar electromyogram of normal and denervated human muscle.
J. Neurophysiol. 12 (1949) 231-244
74. KAESER, H.E.
Funktionsprüfungen peripherer Nerven bei experimentellen Polyneuritiden und bei der Wallerschen Degeneration.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 183 (1962) 268-304
75. KAESER, H.E., et al.
Muscle action potentials studied by frequency analysis and duration measurement.
Acta neurol. Scand. 41 (1965) 213
76. KIRALY, J.K., K. KRNJEVIĆ
Some retrograde changes in function of nerves after peripheral section.
Quart. J. exp. Physiol. 44 (1959) 244-257
77. KLINE, D.G., et al.
An experimental evaluation of the effect of a plastic adhesive, methyl 2-cyano-acrylate, on neural tissue.
J. Neurosurg. 20 (1963) 647-654
78. KLINE, D.G., et al.
A comparative study of response of species to peripheral nerve injury. I. Severance.
J. Neurosurg. 21 (1964) 968-972
79. KLINE, D.G., et al.
A comparative study of response species to peripheral nerve injury. II. Crush and severance with primary suture.
J. Neurosurg. 21 (1964) 980-988

80. KLINE, D.G.

Early evaluation of peripheral nerve lesions in continuity with a note on nerve recording.

Amer. Surg. 34 (1968) 77-81

81. KLINE, D.G., et al.

Early evaluation of nerve injuries by evoked potentials and electromyography.

Surg. Forum 19 (1968) 442-443

82. KNOCHE, H., S. BLÜMCKE

Lichtmikroskopische Beobachtungen über frühe Regenerationsstadien peripherer Nerven.

Z. mikr.-anat. Forsch. 69 (1963) 248-278

83. KOSCHITZ-KOSIC, H.

Chirurgie und Regeneration durchtrennter peripherer Nerven.

Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1960

84. KOSCHITZ-KOSIC, H.

Chirurgie und Regeneration durchtrennter peripherer Nerven.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 301 (1962) 865

85. KRENKEL, W.

Möglichkeiten und Grenzen der operativen Behandlung peripherer Nervenschädigung.

Chir. Plast. Rec. 3 (1967) 21-31

86. KRÜCKE, W.

Zur Morphologie der Erkrankungsformen peripherer Nervenfasern.

Chir. Plast. Rec. 3 (1967) 1-16

87. KRÜCKE, W.

Erkrankungen des peripheren Nervensystems.

Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Vol. 8, Berlin 1955

88. KRÜCKE, W.
Morphologische Pathologie traumatischer Nerven-
läsionen.
Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 7-36
89. KRUMBHOLZ, S., E. FREUND
Funktionelle Spätergebnisse nach Naht durch-
trennter gemischter peripherer Nerven.
Zbl. Neurochir. 31 (1970) 69-76
90. LANG, J.
Über das Bindegewebe und die Gefäße der Nerven.
Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 123 (1962) 61-79
91. LEHMAN, R.A., et al.
Degeneration and regeneration in peripheral nerve.
Brain 90 (1967) 285-296
92. LEHMANN, H.J.
Über Struktur und Funktion der perineuralen
Diffusionsbarriere.
Z. Zellforsch. 46 (1957) 232-241
93. LEHMANN, H.J.
Struktur und Funktion peripherer Warmblüter-Nerven-
fasern im Frühstadium der Wallerschen Degeneration.
Z. Zellforsch. 51 (1960) 283-319
94. LEWIS, H.D., et al.
Application of tissue transplant technique to
experimental nerve grafting.
J. Trauma 9 (1969) 227-235
95. LÜLLMANN, H.
Über die Ursache spontaner Fibrillationen dener-
vierter Skelettmuskulatur.
Klin. Wschr. 38 (1960) 1169-1171

96. MACKERT, B., W. JACOBY
Klinische Resultate nach Nervennähten mit
homologen lyophilisierten Interponaten.
Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 221-230
97. MARMOR, L., et al.
Peripheral nerve homo- and heterografts: the effect
of various irradiation doses and the lapse of time
before implantation.
Jap. J. exp. Med. 39 (1969) 417-426
98. MARMOR, L.
The repair of peripheral nerves by irradiated
homografts.
Clin. Orthop. 34 (1964) 161-169
99. MARMOR, L., et al.
Experimental irradiated nerve heterografts.
J. Neurosurg. 24 (1966) 656-666
100. MARMOR, L.
Regeneration of peripheral nerve defects by
irradiated homografts.
Lancet 1 (1963) 1191-1192
101. MAYER, R.F., et al.
Nerve regeneration in replanted canine limbs.
Amer. J. Physiol. 206 (1964) 1415-1421
102. METZ, R., W. SEEGER
Experimentelle Nerven-Homotransplantation mit
Millipore- und Kollagenumhüllungen.
Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 341-348
103. METZ, R., W. SEEGER
Collagen wrapping of nerve homotransplants in dogs.
A preliminary report.
Europ. surg. Res. 1 (1969) 157-160

104. MICHON, J., P. MASSE
 Le moment optimum de la suture nerveuse dans
 les plaies du membre supérieur.
 Rev. Chir. orthop. 50 (1964) 205-212
105. MICHON, J.
 Die Nervennaht unter dem Mikroskop.
Zit.: Scharizer, E.: Probleme der Nervennaht,
 Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969) 132-136
106. MILLESI, H.
 Wiederherstellung durchtrennter peripherer Nerven
 und Nerventransplantation.
 Münch. med. Wschr. 111 (1969) 2669-2674
107. MILLESI, H., J. GANGLBERGER, A. BERGER
 Erfahrungen mit der Mikrochirurgie peripherer Nerven.
 Chir. Plast. Rec. 3 (1967) 47-55
108. MILLESI, H.
 Klinische und experimentelle Erfahrungen bei der
 Wiederherstellung peripherer Nervenläsionen.
 Langenbecks Arch. klin. Chir. 301 (1962) 893-897
109. MILLESI, H.
 Indikation und Technik der autologen und inter-
 faszikulären Nerventransplantation.
 Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 181-187
110. MIYAZAKI, T., Y. MURAI, T. ASANO
 Conduction velocity of peripheral nerve, especially
 on the morphological basis of the conduction changes.
 Electromyography 7 (1967) 183-184
111. MØBERG, E.
 Discussion of Brooks, D.: Place of nerve-grafting
 in orthopaedic surgery.
 J. Bone Jt Surg. 37A (1955) 305

112. MUMENTHALER, M., H. SCHLIACK
Läsionen peripherer Nerven.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965
113. NIGST, H.
Die Chirurgie peripherer Nerven.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955
114. NIGST, H.
Operative Behandlungsmöglichkeiten bei Erkrankungen
und frischen Verletzungen peripherer Nerven.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 301 (1962) 855-864
115. NIGST, H.
Surgery of the peripheral nerves.
Z. Unfallmed. Berufskr. 62 (1969) 199-205
116. PARRY, W.
Electrodiagnosis.
J. Bone Jt Surg. 43B (1961) 222-236
117. PELLEGRINO DE IRALDI, A., et al.
The neurotubular system of the axon and the origin
of granulated and non-granulated vesicles in rege-
nerating nerves.
Z. Zellforsch. 87 (1968) 330-344
118. PETROV, M., T. SOLAROV
Nervenautoplastiken.
Münch. med. Wschr. 108 (1966) 752-759
119. PINNER-POOLE, B., J.J. TOMASULA, J.B. CAMPBELL
Nerve suture and nerve grafts.
Sicot, X^e Congrès, Paris, Septembre 1966
120. PODIVINSKY, F.
Factors influencing the measurement of conduction
velocity in the human peripheral nerve.
J. Neurol. Sci. 5 (1967) 493-505

121. PODIVINSKY, F.

The effect of stimulus intensity on latency of nerve action potential in healthy subjects and in patients with peripheral nerve lesions.

Neurology 15 (1965) 1059-1062

122. PRILL, A.

Possibilities of neurologic diagnosis in peripheral nerve injuries.

Hippokrates (Stuttg.) 35 (1964) 838-843

123. RAMON Y CAJAL, S.

Degeneration and Regeneration of the Nervous System.
Hafner, New York 1928

124. ROSENBLUETH, A., E.W. DEMPSEY

A study of Wallerian degeneration.

Amer. J. Physiol. 128 (1939) 19-30

125. SAMII, M., K. SCHÜRMANN, R. WALLENBORN, W. SCHEINPFLUG

Tierexperimentelle Untersuchungen über autologe und homologe Nerven-Transplantation.

Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 333-339

126. SAMII, M., H. WILLEBRAND

Zur Indikation und mikrochirurgischen Technik von autologen Nerven-Transplantaten.

Maschinenschriftliche Vervielfältigung (1971)

127. SAMII, M.

Die Bedeutung des Operations-Mikroskops für die operative Versorgung peripherer Nervenverletzungen.

Maschinenschriftliche Vervielfältigung (1971)

128. SANDERS, F.K.

The repair of large gaps in the peripheral nerves.

Brain 65 (1942) 281-337

129. SCHÄFER, E.R.
 Nervennaht - Zeitpunkt und Technik.
 Hippokrates (Stuttg.) 35 (1964) 889-893
130. SCHÄFER, E.R.
 The treatment of fresh, open nerve injuries.
 Chirurg 37 (1966) 67-69
131. SCHARIZER, E.
 Probleme der Nervennaht.
 Dtsch. med. Wschr. 3 (1969) 132-136
132. SCHINK, W., M. SCHMIDT-MENDE, H.P. BITALLI
 Experimentelle Untersuchungen über die Einheilung
 von konservierten Nerventransplantaten mit Milli-
 poreumscheidung.
 Langenbecks Arch. klin. Chir. 304 (1963) 936-938
133. SCHMOIGL, S.
 Possibilities of differential diagnosis with electro-
 myography in traumatic peripheral nerve lesions.
 Wien. med. Wschr. 116 (1966) 780-781
134. SCHNELL, J.
 Aufbereitung von Nerven als Interponate.
 Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 271-278
135. SCHRECKENBACH, G.
 Die Überbrückung von Defekten an peripheren Nerven
 durch Nerven transplantation.
 Bruns' Beitr. klin. Chir. 193 (1956) 428-440
136. SCHRÖDER, J.M.
 Zur Feinstruktur und quantitativen Auswertung
 regenerierter peripherer Nervenfasern.
 Proceedings, 6th International Congress of Neuro-
 pathology, Paris 1970, Seite 628-646

137. SCHRÖDER, J.M., K.E. SEIFFERT
 Die Feinstruktur der neuromatösen Neurotisation
 von Nerventransplantaten.
 Virchows Arch. path. Anat. Abt. B Zellpathol 5 (1970)
 219-235

138. SCHRÖDER, J.M.
 Zur Feinstruktur der Degeneration und Regeneration
 im peripheren Nerven.
 Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 37-52

139. SCHRÖDER, J.M.
 Das Perineurium als transitorische Immunbarriere
 bei heterologer Nerventransplantation.
 Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 317-323

140. SCHUBERT, H.A.
 Peripheral nerve conduction studies.
 Tex. J. Med. 61 (1965) 10-17

141. SEDDON, H.J.
 Fortschritte in der Behandlung von Nervenverletzungen.
 Triangle (En.) 8 (1968) 252-259

142. SEDDON, H.J.
 Nerve grafting.
 J. Bone Jt Surg. 45B (1963) 447-461

143. SEDDON, H.J.
 Three types of nerve injury.
 Brain 66 (1943) 237-288

144. SEDDON, H.J.
 The use of autogenous grafts for the repair of
 large gaps in peripheral nerves.
 Brit. J. Surg. 35 (1947) 151-167

145. SEDDON, H.J.
The surgery of nerve injuries.
Practitioner 184 (1960) 181-187
146. SEDDON, H.J.
Nerve grafting.
Ann. roy. Cell. Surg. 32 (1963) 269-280
147. SEIFFERT, K.E., P. SCHINDLER, E. THOMAS, M. SCHRÖDER,
F. HUFSCHMIDT
Experimentelle Technik und Ergebnisse der homologen
Nerventransplantation.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 322 (1968) 598-601
148. SHANTHAVEERAPPA, T.R., et al.
The perineural epithelium: nature and significance.
Nature (Lond.) 199 (1963) 577-579
149. SHANTAVEERAPPA, T.R., et al.
The effects of transection of the nerve trunks on
the perineural epithelium with special reference to
its role in nerve degeneration and regeneration.
Anat. Rec. 150 (1964) 35-50
150. SMITH, J.W.
Factors influencing nerve repair. Blood supply of
peripheral nerves.
Arch. Surg. 93 (1966) 335-341
151. SMITH, J.W.
Microsurgery of peripheral nerves.
Plast. rec. surg. 33 (1964) 317-329
152. SOLLMANN, H., C. MEIER
Homologe Interponate im Tierexperiment.
Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 349-361
153. SPUNDA, CH.
EMG-Untersuchungen bei peripheren Nervenkrankheiten.
Wien. Z. Nervenheilk. 27 (1969) 262-268

154. STEINBRECHER, W.
Elektromyographie in Klinik und Praxis.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965
155. STEINBRECHER, W.
Vorderhornkrankungen und Läsionen peripherer Nerven.
Eine elektromyographische Studie.
Klin. Wschr. 40 (1962) 780-784
156. STRUPPLER, A., H. HUCKAUF
Propagation velocity in regenerated motor nerve
fibers.
J. clin. Neurophysiol. Suppl. 22 (1962) 58-60
157. STRUPPLER, A.
The electromyogram in evaluation of denervation and
re-innervation process.
Z. Orthop. 96 (1962) 335-338
158. STRUPPLER, A.
Fortschritte in der Erkennung und Beurteilung von
Funktionsstörungen peripherer Nerven.
Münch. med. Wschr. 111 (1969) 2647
159. STRUPPLER, A.
Neurophysiologische Grundlagen der Degeneration und
Regeneration des peripheren Nerven.
Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 85-94
160. SUNDERLAND, S.
Observations on the treatment of traumatic injuries
of peripheral nerves.
Brit. J. Surg. 35 (1947) 536-542
161. SUNDERLAND, S.
The connective tissue of peripheral nerves.
Brain 88 (1965) 841-854

162. TARLOV, I.M., W. BORNSTEIN
Nerve regeneration; a comparative experimental study following suture by clot and thread.
J. Neurosurg. 5 (1948) 62-74
163. TEWARI, H.B., R. QUINTON-COX, G.H. BOURNE
Further observations on the neurokeratin network of peripheral nerves.
Exp. Cell. Res. 28 (1962) 576-587
164. THOMAS, E.
Histochemie und Histopathologie des peripheren Nervensystems bei Verletzungen und Tumoren.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1969
165. THOMAS, P.K., H. SHELDON
Tubular arrays derived from myelin breakdown during Wallerian degeneration of peripheral nerve.
J. Cell Biol. 22 (1964) 715-718
166. THOMAS, P.K.
Motor nerve conduction in the carpal tunnel syndrome.
Neurology (Minneap.) 10 (1960) 1045-1050
167. THOMAS, P.K.
The deposition of collagen in relation for Schwann cell basement membrane during peripheral nerve regeneration.
J. Cell Biol. 23 (1964) 175-182
168. THOMAS, P.K.
Changes in the endoneurial sheaths of peripheral myelinated nerve fibres during Wallerian degeneration.
J. Anat. 98 (1964) 175-182
169. THOMAS, P.K.
The cellular response to nerve injury.
I. The cellular outgrowth from the distal stump of transected nerve.
J. Anat. 100 (1966) 287-303

170. THOMAS, P.K.

The cellular response to nerve injury.

II. Regeneration of the perineurium after nerve section.

J. Anat. 101 (1967) 45-55

171. THOMAS, P.K.

The cellular response to nerve injury.

III. The effect of repeated crush injuries.

J. Anat. 106 (1970) 463-470

172. THOMAS, P.K.

Recent advantages in the clinical electrophysiology of muscle and nerve.

Postgrad. med. J. 37 (1961) 377-384

173. THULIN, C.A.

Electrophysiological studies of peripheral nerve regeneration with special reference to the small diameter fibres.

Exp. Neurol. 2 (1960) 598-612

174. TÖNNIS, D.

The value of electromyography for the evaluation of peripheral nerve injuries.

Arch. Orthop. Unfallchir. 57 (1965) 167-189

175. ULRICH, J., et al.

Relations of nerve conduction velocity to histological findings in peripheral nerves; based on 49 biopsies of the sural nerve.

Dtsch. Z. Nervenheilk. 187 (1965) 770-786

176. WATKINS, A.L.

Electrical aid in diagnosis and prognosis of nerve injuries.

Arch. phys. Ther. (Omaha) 23 (1942) 76-82

177. WECHSLER, W., H. HAGER

Elektronenmikroskopische Befunde bei Muskelatrophie
nach Nervendurchtrennung bei der weißen Ratte.

Beitr. pathol. Anat. (Ziegler's Beitr.) 125 (1961)
31-37

178. WETZSTEIN, R., ST. SCHULTE-WREDE

Feinstruktur von Nervenkonserven.

Med. Mitt. (Melsungen) 46 (1972) 279-294

179. YOUNG, J.Z., P.B. MEDAWAR

Kabeltransplantate mit Fibrin.

Lancet 2 (1946) 126-128

Bei der Ausführung dieser Arbeit wurde ich von vielen Seiten hilfreich unterstützt.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof.Dr.med.M. SAMII
für die Überlassung des Themas und der vielfältigen Unterstützungen während der Durchführung der Versuche.

Herrn Prof.Dr.med.Dr.h.c.K. SCHÜRMANN (Direktor der Neurochirurgischen Klinik) und Herrn Prof.Dr.med.D. VOTH für die Bereitstellung von Arbeitsmitteln.

Herrn Oberarzt Dr.med.H. MAXION (Neurologische und Psychiatrische Klinik der Universität Frankfurt; Direktor Prof. Dr.med.J. BOCHNIK) für die Unterstützung bei den elektromyographischen Untersuchungen.

Herrn Prof.Dr.med.N. FASSL für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

Herrn Priv.-Doz.Dr.med.J.M. SCHRÖDER (Max Planck-Institut für Hirnforschung; Direktor Prof.Dr.med.W. KRÜCKE) für seine Beratung bei der Auswertung der histologischen Präparate.

Der Fa. Ernst LEITZ GmbH, Wetzlar, für die Arbeitsmöglichkeit in ihrer wissenschaftlichen Abteilung.

LEBENS LAUF

- Geburtsdatum: 11.4.1947
- Geburtsort : BEILNGRIES
- Eltern : Günter SCHEINPFLUG, Friseurmeister
Res'1 SCHEINPFLUG, geb. Schuster
- Schulbesuch : Vom Frühjahr 1953 bis zum Frühjahr 1957 Besuch
der Schenkendorf-Volksschule in Koblenz.
Anschließend Besuch der Brentano-Realschule bis
zur Mittleren Reife 1965.
Fortsetzung der Schulausbildung auf dem
Eichendorff-Gymnasium.
Ablegung der Reifeprüfung im Juni 1967.
- Studienang : Beginn des Medizinstudiums im WS 1967/68 an der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.
Die naturwissenschaftliche Vorprüfung wurde im
September 1968 abgelegt.
Mitglied in der Studienstiftung des deutschen
Volkes seit dem dritten vorklinischen Semester.
Die ärztliche Vorprüfung erfolgte im März 1970,
die ärztliche Prüfung am 22. Juni 1970.
Während des Studiums Teilnahme an mehreren neuro-
chirurgischen Kongressen.
- Beruf : Seit August 1973 als Medizinalassistent in der
chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses
in Daun tätig.
- Promotion : 26. September 1973

